



JKW

PATENT
0283-0192PUS1

IN THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: Akira KUBO et al. Conf.: 2590
Appl. No.: 10/827,294 Group: 1614
Filed: April 20, 2004 Examiner: UNASSIGNED
For: 4-IMIDAZOLIN-2-ONE COMPOUNDS

LETTER

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

October 29, 2004

Sir:

Under the provisions of 35 U.S.C. § 119 and 37 C.F.R. § 1.55(a), the applicant(s) hereby claim(s) the right of priority based on the following application(s):

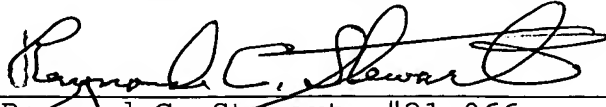
<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Filed</u>
JAPAN	2002-263680	September 10, 2002
JAPAN	2001-324029	October 22, 2001

A certified copy of the above-noted application(s) is(are) attached hereto.

If necessary, the Commissioner is hereby authorized in this, concurrent, and future replies, to charge payment or credit any overpayment to Deposit Account No. 02-2448 for any additional fee required under 37 C.F.R. §§ 1.16 or 1.17; particularly, extension of time fees.

Respectfully submitted,

BIRCH, STEWART, KOLASCH & BIRCH, LLP

By 
Raymond C. Stewart, #21,066

RCS/kdm
0283-0192PUS1

P.O. Box 747
Falls Church, VA 22040-0747
(703) 205-8000

Attachment(s)

0283-0142FUS1
10/827, 294
APRIL 20, 2004
KUBO et al., AKIRA
BIRCH, STEWART, KOURN
BIRCH, LLP
67037-205-8000

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 9 月 1 0 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 2 6 3 6 8 0
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 2 - 2 6 3 6 8 0]

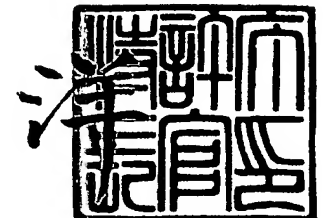
出 願 人 田 辺 製 薬 株 式 会 社
Applicant(s):

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

2 0 0 4 年 9 月 2 2 日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出 証 番 号 出 証 特 2 0 0 4 - 3 0 3 8 2 0 5

【書類名】 特許願

【整理番号】 A00-4833

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D211/00
C07D233/00
C07D239/00

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市都島区片町 2 丁目 1 番 3 0 号 1 0 0 1

【氏名】 久保 彰

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市赤大路町 4 1 番 1 号 ツインコート高槻 1
1 0 号

【氏名】 今城 律雄

【発明者】

【住所又は居所】 富山県富山市五福 2 5 5 6 - 4 - 2 - 4 0 2

【氏名】 櫻井 宏明

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市淀川区野中北 2 丁目 1 番 1 6 号

【氏名】 三好 英孝

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県戸田市川岸 2 丁目 3 番 8 - 4 2 2 号

【氏名】 小笠原 明人

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市東太田 1 丁目 1 番 2 1 5 号

【氏名】 平松 元

【特許出願人】

【識別番号】 000002956

【氏名又は名称】 田辺製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100115473

【弁理士】

【氏名又は名称】 石津 義則

【電話番号】 06-6300-2722

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2001-324029

【出願日】 平成13年10月22日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 016322

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0203318

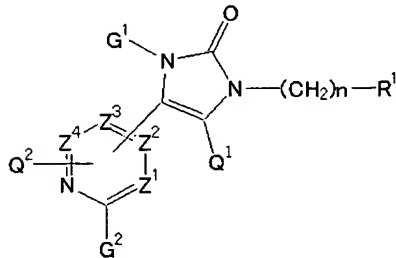
【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

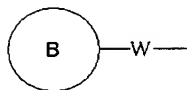
【発明の名称】 4-イミダゾリン-2-オン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式 [I]



(式中、G¹ は、ハロゲン原子もしくはアルコキシで置換されてもよいアルキル、または式：



で表される基を表す。

環Bは、ベンゼン環、ナフタレン環、単環性もしくは二環性芳香族複素環またはシクロアルカンを表し、該ベンゼン環、該ナフタレン環、該単環性もしくは二環性芳香族複素環および該シクロアルカンは、ハロゲン原子、ニトロ、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルコキシ、置換されてもよいアミノ、置換されてもよいカルバモイルおよびシアノより成る群から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されてもよい。

Wは、単結合、または1もしくは2個のアルキルで置換されてもよいC₁～C₄アルキレンを表す。

Q¹およびQ²は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子またはアルキルを表す。

nは、0、1、2、3または4を表す。

R¹は、水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいフェニルまたは置換されてもよい複素環式基を表す。

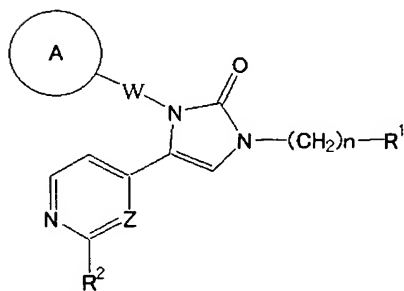
Z¹、Z²、Z³およびZ⁴は、同一または異なって、CHまたはNを表す（ただし、Z¹、Z²、Z³およびZ⁴のうち3つ以上がNになることはない）。

G^2 は、水素原子、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-COR^6$ 、 $-CHR^7R^8$ または複素環式基を表す。

$R^3 \sim R^8$ は、互いに独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、水酸基、アルコキシ、置換されてもよいアミノ、置換されてもよいアルカノイル、置換されてもよいカルバモイル、アルコキシオキサリル、アルキルスルホニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい複素環式基、置換されてもよいシクロアルキル置換カルボニル、置換されてもよいフェニル置換カルボニルまたは置換されてもよい複素環式基置換カルボニルを表す。)

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項 2】 式 [I a]



(式中、環 A は、ベンゼン環または単環性芳香族複素環を表し、該ベンゼン環および該単環性芳香族複素環は、ハロゲン原子、ニトロ、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルコキシ、置換されてもよいアミノ、置換されてもよいカルバモイルおよびシアノより成る群から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されてもよい。

W は、単結合、または 1 もしくは 2 個のアルキルで置換されてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキレンを表す。

n は、0、1、2、3 または 4 を表す。

R^1 は、水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいフェニルまたは置換されてもよい複素環式基を表す。

Z は、CH または N を表す。

R^2 は、水素原子、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-COR^6$ または $-CHR^7R^8$ を表す。

R³～R⁸は、互いに独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、水酸基、アルコキシ、置換されてもよいアミノ、置換されてもよいアルカノイル、置換されてもよいカルバモイル、アルコキシオキサリル、アルキルスルホニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい複素環式基、置換されてもよいシクロアルキル置換カルボニル、置換されてもよいフェニル置換カルボニルまたは置換されてもよい複素環式基置換カルボニルを表す。)

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項3】 環Aが、ハロゲン原子、ニトロ、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルコキシ、置換されてもよいアミノおよびシアノより成る群から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されてもよいベンゼン環であり、Wが単結合である、請求項2記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項4】 nが0または1である、請求項2または3記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項5】 nが0であり、R¹が置換されてもよいアルキルであるか、またはnが1であり、R¹が置換されてもよいシクロアルキルもしくは置換されてもよいフェニルである、請求項2～4のいずれか記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項6】 R²が-NR³R⁴または-OR⁵である、請求項2～5のいずれか記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項7】 R²が-NHR⁴であり、R⁴が置換されてもよいアルキル、アルケニル、置換されてもよいアルカノイル、置換されてもよいカルバモイル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい複素環式基、置換されてもよいシクロアルキル置換カルボニルまたは置換されてもよい複素環式基置換カルボニルである、請求項2～5のいずれか記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項8】 環Aが、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルコキシ、置換されてもよいアミノおよびシアノより成る群から選

ばれる同一または異なる 1 または 2 個の基で置換されてもよいベンゼン環であり、

W が単結合であり、

n が 0 または 1 であり、

R¹ が、水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいフェニルまたは置換されてもよい複素環式基であり、

Z が CH または N であり、

R² が、水素原子、-NR³R⁴、-OR⁵、-COR⁶ または -CHR⁷R⁸ であり、

R³ ~ R⁸ が、互いに独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル、アルケニル、アルコキシ、置換されてもよいアルカノイル、置換されてもよいカルバモイル、アルコキシオキサリル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい複素環式基、置換されてもよいシクロアルキル置換カルボニルまたは置換されてもよい複素環式基置換カルボニルである、請求項 2 記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項 9】 環 A が、ハロゲン原子、アルキル、アルコキシ、アミノ（該アミノはアルキルで置換されてもよい）およびシアノより成る群から選ばれる同一または異なる 1 もしくは 2 個の基で置換されてもよいベンゼン環であり、

W が単結合であり、

n が 0 または 1 であり、

R¹ が、（1）水素原子、（2）アルキル（該アルキルは、フェニル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキル置換されてもよいカルバモイル、水酸基、カルボキシおよびシアノより成る群から選ばれる基で置換されてもよい）、（3）シクロアルキル〔該シクロアルキルは、次の（i）~（v）より成る群から選ばれる基で置換されてもよい：（i）水酸基、（i i）アルコキシ（該アルコキシはアルコキシで置換されてもよい）、（i i i）アミノ（該アミノは、アルキル、アルカノイルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい）、（i v）アルキル置換されてもよいカルバモイル、および（v）アルキル（該ア

ルキルは、水酸基、アルコキシおよびアミノより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、 (4) フェニル [該フェニルは、次の (i) ~ (v i) より成る群から選ばれる基で置換されてもよい: (i) ハロゲン原子、(i i) アルキル (該アルキルは、ハロゲン原子、水酸基およびフェニルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、(i i i) シアノ、(i v) アルコキシ、(v) アミノ (該アミノは、アルキルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、および (v i) 複素環式基置換カルボニル]、または (5) 複素環式基 [該複素環式基はアルコキシカルボニル、アルキル (該アルキルは、水酸基、アルコキシおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、アルカノイルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい] であり、Z が CH または N であり、

R^2 が、水素原子、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-COR^6$ または $-CHR^7R^8$ であり、

$R^3 \sim R^8$ が、互いに独立して、(1) 水素原子、(2) アルキル [該アルキルは、次の (i) ~ (v i i) より成る群から選ばれる基で置換されてもよい: (i) 水酸基、(i i) アルコキシ、(i i i) アミノ (該アミノは、アルキル、アルカノイルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、(i v) アルコキシカルボニル、(v) シクロアルキル (該シクロアルキルは、水酸基、アルキル置換されてもよいアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキル (該アルキルは、水酸基、アルコキシ、アミノおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、カルボキシおよびアルキル置換されてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、(v i) フェニル (該フェニルは、ハロゲン原子、アルコキシおよびモルホリニルカルボニルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、および (v i i) 複素環式基 (該複素環式基はアルキルで置換されてもよい)]、(3) アルケニル、(4) アルコキシ、(5) アルカノイル [該アルカノイルは、次の (i) ~ (i v) より成る群から選ばれる基で置換されてもよい: (i) 水酸基、(i i) アルコキシ、(i i i)

) アミノ (該アミノは、アルキルおよびアルカノイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、および (i v) アルコシカルボニル]、(6) カルバモイル (該カルバモイルはアルキルで置換されてもよい)、(7) アルコシオキサリル、(8) シクロアルキル [該シクロアルキルは、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ、アミノ (該アミノは、アルキル、アルカノイル、アルコシカルボニルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、アルキル (該アルキルは、水酸基、アルコキシ、アミノおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、アルカノイルオキシおよびアルキル置換されてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい]、(9) フェニル (該フェニルはハロゲン原子およびアルコキシより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、(10) 複素環式基 [該複素環式基は、次の (i) ~ (v) より成る群から選ばれる基で置換されてもよい: (i) アルキル (該アルキルはフェニル、水酸基、アルコキシ、アミノおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、(i i) アルコシカルボニル、(i i i) アルカノイル、(i v) アルキルスルホニルおよび (v) オキソ]、(11) シクロアルキル置換カルボニル (該シクロアルキルは、水酸基、アミノおよびアルカノイルアミノより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、または (12) 複素環式基置換カルボニルである、請求項 2 記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項 10】 環 A が、フッ素原子、塩素原子、アルキルおよびアルコキシより成る群から選ばれる同一または異なる 1 もしくは 2 個の基で置換されてもよいベンゼン環であり、

W が単結合であり、

n が 0 または 1 であり、

R¹ が、(1) 水素原子、(2) アルキル (該アルキルは、フェニル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキル置換されてもよいカルバモイル、水酸基、カルボキシおよびシアノより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、(3) シクロアルキ

ル〔該シクロアルキルは、次の (i) ~ (v) より成る群から選ばれる基で置換されてもよい: (i) 水酸基、(ii) アルコキシ (該アルコキシはアルコキシで置換されてもよい)、および (iii) アミノ (該アミノは、アルキル、アルカノイルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、(iv) アルキル置換されてもよいカルバモイル、および (v) アルキル (該アルキルは、水酸基およびアミノより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)〕、(4) フェニル〔該フェニルは、次の (i) ~ (iv) より成る群から選ばれる基で置換されてもよい: (i) ハロゲン原子、(ii) アルキル (該アルキルはハロゲン原子で置換されてもよい)、(iii) シアノ、および (iv) アルコキシ〕、または (5) 複素環式基であり、

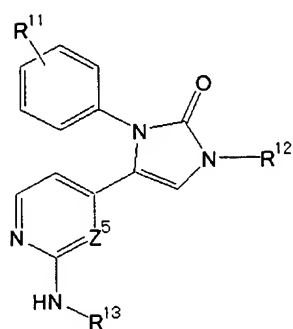
Z が CH または N であり、

R² が、水素原子、-NR³R⁴、-OR⁵、または COR⁶ であり、

R³ ~ R⁶ が、互いに独立して、(1) 水素原子、(2) アルキル〔該アルキルは、次の (i) ~ (vi) より成る群から選ばれる基で置換されてもよい: (i) 水酸基、(ii) アルコキシ、(iii) アルコキシカルボニル、(iv) シクロアルキル (該シクロアルキルは、水酸基、アルキル置換されてもよいアミノ、アルカノイルアミノ、アルキル (該アルキルは、水酸基、アミノおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい) およびアルキル置換されてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、(v) フェニル (該フェニルはアルコキシで置換されてもよい)、および (vi) 複素環式基〕、(3) アルケニル、(4) アルコキシ、(5) アルカノイル〔該アルカノイルは、次の (i) ~ (iii) より成る群から選ばれる基で置換されてもよい: (i) アルコキシ、(ii) アミノ (該アミノはアルカノイルで置換されてもよい)、および (iii) アルコキシカルボニル〕、(6) シクロアルキル〔該シクロアルキルは、水酸基、アルコキシ、アミノ (該アミノは、アルキル、アルカノイル、アルコキシカルボニルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、アルキル (該アルキルは、水酸基、アミノおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、およびアルキル置換されても

よいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい]、(7) 複素環式基〔該複素環式基は、次の (i) および (i i) より成る群から選ばれる基で置換されてもよい: (i) アルキル (該アルキルはフェニルで置換されてもよい)、および (i i) アルコキシカルボニル〕、(8) シクロアルキル置換カルボニル (該シクロアルキルは、水酸基およびアミノより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、または (9) 複素環式基置換カルボニルである、請求項 2 記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項 11】 式 [I b]



(式中、 R^{11} は、1 または 2 個存在し、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシより成る群から選ばれる基を表す。

R^{12} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルメチルもしくはカルバモイルメチルを表すか、またはシアノ、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよびハロゲン置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルより成る群から選ばれる基で置換されてもよいベンジルを表す。

Z^5 は CH または N を表す。

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル〔該 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、次の (i) ~ (i i) より成る群から選ばれる基で置換されてもよい: (i) $C_5 \sim C_7$ シクロアルキル (該 $C_5 \sim C_7$ シクロアルキルは、水酸基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル置換されてもよいアミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルカノイルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル (該 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、水酸基、アミノおよび $C_1 \sim C_4$ アルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい) および $C_1 \sim C_4$ アルキル置換されてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換

されてもよい)、(ii) 水酸基、および (iii) $C_1 \sim C_4$ アルキル置換されていてもよいカルバモイル]、または $C_5 \sim C_7$ シクロアルキル [該 $C_5 \sim C_7$ シクロアルキルは、水酸基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル (該 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、水酸基、アミノおよび $C_1 \sim C_4$ アルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい) および $C_1 \sim C_4$ アルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい] を表す。)

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項 12】 R^{11} が、1 または 2 個存在し、同一または異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチルおよびメトキシより成る群から選ばれる基であり、

R^{12} が、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロプロピルメチルまたはカルバモイルメチルである、請求項 11 記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項 13】 R^{11} が水素原子またはフッ素原子であり、
 R^{12} が、エチル、イソプロピル、イソブチル、シクロプロピルメチルまたはカルバモイルメチルであり、
 R^{13} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル [該 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 $C_5 \sim C_7$ シクロアルキル (該 $C_5 \sim C_7$ シクロアルキルは、水酸基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルキル置換されてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、および水酸基より成る群から選ばれる基で置換されてもよい]、または $C_5 \sim C_7$ シクロアルキル [該 $C_5 \sim C_7$ シクロアルキルは、水酸基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル (該 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、水酸基、アミノおよび $C_1 \sim C_4$ アルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい) および $C_1 \sim C_4$ アルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい] である、
請求項 11 記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、優れた p 38 MAP キナーゼ阻害作用を有し、医薬として有用な、新規な 4-イミダゾリン-2-オン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】

マイトジェン活性化蛋白質(MAP)キナーゼは、蛋白質を構成する特定のセリンまたはトレオニンの水酸基にアデノシン三リン酸(ATP)の γ -リン酸基を転移する、セリン-トレオニンキナーゼの一種であり、細胞外信号に対する様々な細胞応答に関与している。p 38 MAP キナーゼは、MAP キナーゼのホモログとしてクローニングされた、約 38 kDa の蛋白質である。

p 38 MAP キナーゼは、腫瘍壊死因子 α (TNF- α)、インターロイキン 1 (IL-1) 等の炎症性サイトカインや、紫外線照射等のストレス刺激などによって活性化される。また、p 38 MAP キナーゼは、様々な転写因子群およびキナーゼ群を基質とするが、これらの転写因子群およびキナーゼ群は、p 38 MAP キナーゼによって活性化されることにより、炎症性サイトカイン等の炎症反応に関わる様々な蛋白質に関して、その転写促進・転写後調節 (mRNA の安定化および蛋白翻訳促進)・蛋白安定化等に寄与することが明らかとなっている。これらのことから、p 38 MAP キナーゼは、炎症性サイトカインの産生や受容体シグナル伝達の制御などを通じて各種の炎症反応等に深く関与しており、p 38 MAP キナーゼの阻害剤は、炎症性疾患など様々な疾患の治療薬となる可能性が高いと考えられている。

p 38 MAP キナーゼの阻害剤としては、特許文献 1 にイミダゾール誘導体が、特許文献 2 に 1, 3-チアゾール誘導体が、特許文献 3 に 1, 3-チアゾール誘導体および 1, 3-オキサゾール誘導体が、非特許文献 1 にイミダゾール誘導体、ピロール誘導体、フラン誘導体、3-ピラゾリン-5-オン誘導体、ピラゾール誘導体およびチオフエン誘導体等が、それぞれ記載されている。しかし、これらのいずれにも、4-イミダゾリン-2-オン誘導体は一切記載されていない。

【0003】

【特許文献 1】

特表 2000-503304 号公報

【特許文献 2】

特開 2001-114690 号公報

【特許文献 3】

特開 2001-114779 号公報

【非特許文献 1】

Expert Opinion on Therapeutic Patents (2000) 10(1):25-37

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

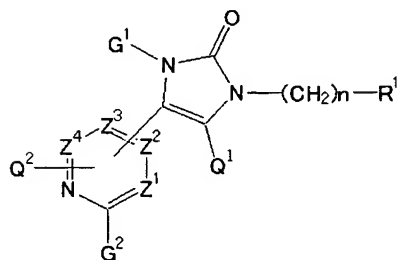
本発明が解決しようとする課題は、優れた p38MAPキナーゼ阻害作用を有し、医薬として有用な新規な化合物を提供することにある。

【0005】

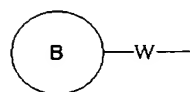
【課題を解決するための手段】

本発明は、下記の通りである。

[1] 式 [I]



(式中、G¹ は、ハロゲン原子もしくはアルコキシで置換されてもよいアルキル、または式：



で表される基を表す。

環 B は、ベンゼン環、ナフタレン環、単環性もしくは二環性芳香族複素環またはシクロアルカンを表し、該ベンゼン環、該ナフタレン環、該単環性もしくは二環性芳香族複素環および該シクロアルカンは、ハロゲン原子、ニトロ、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルコキシ、置換されてもよいアミノ、置

換されてもよいカルバモイルおよびシアノより成る群から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されてもよい。

W は、単結合、または 1 もしくは 2 個のアルキルで置換されてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキレンを表す。

Q^1 および Q^2 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子またはアルキルを表す。

n は、0、1、2、3 または 4 を表す。

R^1 は、水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいフェニルまたは置換されてもよい複素環式基を表す。

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および Z^4 は、同一または異なって、CH または N を表す（ただし、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および Z^4 のうち 3 つ以上が N になることはない）。

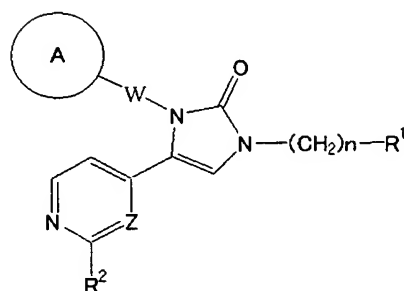
G^2 は、水素原子、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-COR^6$ 、 $-CHR^7R^8$ または複素環式基を表す。

$R^3 \sim R^8$ は、互いに独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、水酸基、アルコキシ、置換されてもよいアミノ、置換されてもよいアルカノイル、置換されてもよいカルバモイル、アルコキシオキサリル、アルキルスルホニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい複素環式基、置換されてもよいシクロアルキル置換カルボニル、置換されてもよいフェニル置換カルボニルまたは置換されてもよい複素環式基置換カルボニルを表す。）

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【0006】

[2] 式 [Ia]



(式中、環 A は、ベンゼン環または単環性芳香族複素環を表し、該ベンゼン環お

よび該単環性芳香族複素環は、ハロゲン原子、ニトロ、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルコキシ、置換されてもよいアミノ、置換されてもよいカルバモイルおよびシアノより成る群から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されてもよい。

Wは、単結合、または 1 もしくは 2 個のアルキルで置換されてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキレンを表す。

nは、0、1、2、3 または 4 を表す。

R^1 は、水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいフェニルまたは置換されてもよい複素環式基を表す。

Zは、CH または N を表す。

R^2 は、水素原子、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-COR^6$ または $-CHR^7R^8$ を表す。

$R^3 \sim R^8$ は、互いに独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、水酸基、アルコキシ、置換されてもよいアミノ、置換されてもよいアルカノイル、置換されてもよいカルバモイル、アルコキシオキサリル、アルキルスルホニル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい複素環式基、置換されてもよいシクロアルキル置換カルボニル、置換されてもよいフェニル置換カルボニルまたは置換されてもよい複素環式基置換カルボニルを表す。)

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【0007】

[3] 環Aが、ハロゲン原子、ニトロ、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルコキシ、置換されてもよいアミノおよびシアノより成る群から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されてもよいベンゼン環であり、Wが単結合である、[2] 記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

[4] nが0 または 1 である、[2] または [3] 記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

[5] nが0 であり、 R^1 が置換されてもよいアルキルであるか、または nが1 であり、 R^1 が置換されてもよいシクロアルキルもしくは置換されてもよ

いフェニルである、[2] ~ [4] のいずれか記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

[6] R^2 が $-NR^3R^4$ または $-OR^5$ である、[2] ~ [5] のいずれか記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

[7] R^2 が $-NHR^4$ であり、 R^4 が置換されてもよいアルキル、アルケニル、置換されてもよいアルカノイル、置換されてもよいカルバモイル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい複素環式基、置換されてもよいシクロアルキル置換カルボニルまたは置換されてもよい複素環式基置換カルボニルである、[2] ~ [5] のいずれか記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【0008】

[8] 環Aが、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルコキシ、置換されてもよいアミノおよびシアノより成る群から選ばれる同一または異なる1または2個の基で置換されてもよいベンゼン環であり、
Wが単結合であり、

nが0または1であり、

R^1 が、水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいフェニルまたは置換されてもよい複素環式基であり、

ZがCHまたはNであり、

R^2 が、水素原子、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-COR^6$ または $-CHR^7R^8$ であり、

$R^3 \sim R^8$ が、互いに独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル、アルケニル、アルコキシ、置換されてもよいアルカノイル、置換されてもよいカルバモイル、アルコキシオキサリル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい複素環式基、置換されてもよいシクロアルキル置換カルボニルまたは置換されてもよい複素環式基置換カルボニルである、[2] 記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【0009】

[9] 環Aが、ハロゲン原子、アルキル、アルコキシ、アミノ（該アミノ

はアルキルで置換されてもよい) およびシアノより成る群から選ばれる同一または異なる 1 もしくは 2 個の基で置換されてもよいベンゼン環であり、

W が単結合であり、

n が 0 または 1 であり、

R^1 が、(1) 水素原子、(2) アルキル (該アルキルは、フェニル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキル置換されてもよいカルバモイル、水酸基、カルボキシおよびシアノより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、(3) シクロアルキル [該シクロアルキルは、次の (i) ~ (v) より成る群から選ばれる基で置換されてもよい: (i) 水酸基、(ii) アルコキシ (該アルコキシはアルコキシで置換されてもよい)、(iii) アミノ (該アミノは、アルキル、アルカノイルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、(iv) アルキル置換されてもよいカルバモイル、および (v) アルキル (該アルキルは、水酸基、アルコキシおよびアミノより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)]、(4) フェニル [該フェニルは、次の (i) ~ (vi) より成る群から選ばれる基で置換されてもよい: (i) ハロゲン原子、(ii) アルキル (該アルキルは、ハロゲン原子、水酸基およびフェニルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、(iii) シアノ、(iv) アルコキシ、(v) アミノ (該アミノは、アルキルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、および (vi) 複素環式基置換カルボニル]、または (5) 複素環式基 [該複素環式基はアルコキシカルボニル、アルキル (該アルキルは、水酸基、アルコキシおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、アルカノイルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい] であり、

Z が CH または N であり、

R^2 が、水素原子、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-COR^6$ または $-CHR^7R^8$ であり、

$R^3 \sim R^8$ が、互いに独立して、(1) 水素原子、(2) アルキル [該アルキルは、次の (i) ~ (vii) より成る群から選ばれる基で置換されてもよい: (

i) 水酸基、(i i) アルコキシ、(i i i) アミノ (該アミノは、アルキル、アルカノイルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、(i v) アルコキシカルボニル、(v) シクロアルキル (該シクロアルキルは、水酸基、アルキル置換されてもよいアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキル (該アルキルは、水酸基、アルコキシ、アミノおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、カルボキシおよびアルキル置換されてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、(v i) フェニル (該フェニルは、ハロゲン原子、アルコキシおよびモルホリニルカルボニルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、および (v i i) 複素環式基 (該複素環式基はアルキルで置換されてもよい)]、(3) アルケニル、(4) アルコキシ、(5) アルカノイル [該アルカノイルは、次の (i) ~ (i v) より成る群から選ばれる基で置換されてもよい: (i) 水酸基、(i i) アルコキシ、(i i i) アミノ (該アミノは、アルキルおよびアルカノイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、および (i v) アルコキシカルボニル]、(6) カルバモイル (該カルバモイルはアルキルで置換されてもよい)、(7) アルコキシオキサリル、(8) シクロアルキル [該シクロアルキルは、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ、アミノ (該アミノは、アルキル、アルカノイル、アルコキシカルボニルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、アルキル (該アルキルは、水酸基、アルコキシ、アミノおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、アルカノイルオキシおよびアルキル置換されてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい]、(9) フェニル (該フェニルはハロゲン原子およびアルコキシより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、(10) 複素環式基 [該複素環式基は、次の (i) ~ (v) より成る群から選ばれる基で置換されてもよい: (i) アルキル (該アルキルはフェニル、水酸基、アルコキシ、アミノおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、(i i) アルコキシカルボニル、(i i i) アルカノイル、(i v) アルキルスルホニルおよび (v) オキソ]、(11) シ

クロアルキル置換カルボニル（該シクロアルキルは、水酸基、アミノおよびアルカノイルアミノより成る群から選ばれる基で置換されてもよい）、または（12）複素環式基置換カルボニルである、[2]記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【0010】

[10] 環Aが、フッ素原子、塩素原子、アルキルおよびアルコキシより成る群から選ばれる同一または異なる1もしくは2個の基で置換されてもよいベンゼン環であり、

Wが単結合であり、

nが0または1であり、

R¹が、（1）水素原子、（2）アルキル（該アルキルは、フェニル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキル置換されてもよいカルバモイル、水酸基、カルボキシおよびシアノより成る群から選ばれる基で置換されてもよい）、（3）シクロアルキル〔該シクロアルキルは、次の（i）～（v）より成る群から選ばれる基で置換されてもよい：（i）水酸基、（ii）アルコキシ（該アルコキシはアルコキシで置換されてもよい）、および（iii）アミノ（該アミノは、アルキル、アルカノイルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい）、（iv）アルキル置換されてもよいカルバモイル、および（v）アルキル（該アルキルは、水酸基およびアミノより成る群から選ばれる基で置換されてもよい）〕、（4）フェニル〔該フェニルは、次の（i）～（iv）より成る群から選ばれる基で置換されてもよい：（i）ハロゲン原子、（ii）アルキル（該アルキルはハロゲン原子で置換されてもよい）、（iii）シアノ、および（iv）アルコキシ〕、または（5）複素環式基であり、

ZがCHまたはNであり、

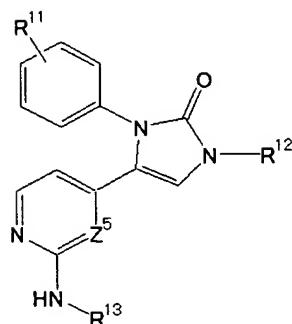
R²が、水素原子、-NR³R⁴、-OR⁵、またはCOR⁶であり、

R³～R⁶が、互いに独立して、（1）水素原子、（2）アルキル〔該アルキルは、次の（i）～（vi）より成る群から選ばれる基で置換されてもよい：（i）水酸基、（ii）アルコキシ、（iii）アルコキシカルボニル、（iv）シ

クロアルキル（該シクロアルキルは、水酸基、アルキル置換されてもよいアミノ、アルカノイルアミノ、アルキル（該アルキルは、水酸基、アミノおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい）およびアルキル置換されてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい）、（v）フェニル（該フェニルはアルコキシで置換されてもよい）、および（v i）複素環式基〕、（3）アルケニル、（4）アルコキシ、（5）アルカノイル〔該アルカノイルは、次の（i）～（i i i）より成る群から選ばれる基で置換されてもよい：（i）アルコキシ、（i i）アミノ（該アミノはアルカノイルで置換されてもよい）、および（i i i）アルコキシカルボニル〕、（6）シクロアルキル〔該シクロアルキルは、水酸基、アルコキシ、アミノ（該アミノは、アルキル、アルカノイル、アルコキシカルボニルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい）、アルキル（該アルキルは、水酸基、アミノおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい）、およびアルキル置換されてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい〕、（7）複素環式基〔該複素環式基は、次の（i）および（i i）より成る群から選ばれる基で置換されてもよい：（i）アルキル（該アルキルはフェニルで置換されてもよい）、および（i i）アルコキシカルボニル〕、（8）シクロアルキル置換カルボニル（該シクロアルキルは、水酸基およびアミノより成る群から選ばれる基で置換されてもよい）、または（9）複素環式基置換カルボニルである、〔2〕記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【0011】

[11] 式 [I b]



(式中、 R^{11} は、1 または 2 個存在し、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシより成る群から選ばれる基を表す。

R^{12} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルメチルもしくはカルバモイルメチルを表すか、またはシアノ、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよびハロゲン置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルより成る群から選ばれる基で置換されてもよいベンジルを表す。

Z^5 は、CH または N を表す。

R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル〔該 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、次の (i) ~ (iii) より成る群から選ばれる基で置換されてもよい: (i) $C_5 \sim C_7$ シクロアルキル (該 $C_5 \sim C_7$ シクロアルキルは、水酸基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル置換されてもよいアミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルカノイルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル (該 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、水酸基、アミノおよび $C_1 \sim C_4$ アルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい) および $C_1 \sim C_4$ アルキル置換されてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、(ii) 水酸基、および (iii) $C_1 \sim C_4$ アルキル置換されていてもよいカルバモイル〕、または $C_5 \sim C_7$ シクロアルキル〔該 $C_5 \sim C_7$ シクロアルキルは、水酸基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル (該 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、水酸基、アミノおよび $C_1 \sim C_4$ アルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい) および $C_1 \sim C_4$ アルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)〕を表す。〕

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

[12] R^{11} が、1 または 2 個存在し、同一または異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチルおよびメトキシより成る群から選ばれる基であり、

R^{12} が、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロプロピルメチルまたはカルバモイルメチルである、[11] 記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

[13] R^{11} が、水素原子またはフッ素原子であり、

R¹² が、エチル、イソプロピル、イソブチル、シクロプロピルメチルまたはカルバモイルメチルであり、

R¹³ が、C₁～C₆ アルキル〔該 C₁～C₆ アルキルは、C₅～C₇ シクロアルキル（該 C₅～C₇ シクロアルキルは、水酸基、ヒドロキシ C₁～C₄ アルキルおよび C₁～C₄ アルキル置換されてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい）、および水酸基より成る群から選ばれる基で置換されてもよい〕、または C₅～C₇ シクロアルキル〔該 C₅～C₇ シクロアルキルは、水酸基、C₁～C₄ アルキル（該 C₁～C₄ アルキルは、水酸基、アミノおよび C₁～C₄ アルキル置換されていてよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい） および C₁～C₄ アルキル置換されていてよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい〕である、

[11] 記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

[14] [1]～[13] のいずれか記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩からなる医薬。

【0012】

【発明の実施の形態】

「アルキル」、並びに「アルキルチオ」、「アルキルスルフィニル」および「アルキルスルホニル」におけるアルキルとしては、例えば直鎖または分岐鎖の C₁～C₆ アルキルが挙げられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。好ましいアルキルとしては、C₁～C₄ アルキルが挙げられる。

「アルコキシ」、並びに「アルコキシカルボニル」および「アルコキシオキサリル」におけるアルコキシとしては、例えば、直鎖または分岐鎖の C₁～C₆ アルコキシが挙げられ、具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。好ましいアルコキシとしては、C₁～C₄ アルコキシが挙げられる。

「アルケニル」としては、例えば直鎖または分岐鎖の C₂～C₇ アルケニルが挙げられ、具体的にはビニル、アリル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ヘキセニル等が挙げられる。好ましくは C₂～C₅ アルケニルが挙げられる。

「アルキニル」としては、例えば直鎖または分岐鎖のC₂～C₇アルキニルが挙げられ、具体的にはエチニル、プロパルギル、3-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニル等が挙げられる。好ましくはC₂～C₅アルキニルが挙げられる。

「アルカノイル」としては、例えば直鎖または分岐鎖のC₂～C₇アルカノイルが挙げられ、具体的にはアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル等が挙げられる。好ましくはC₂～C₅アルカノイルが挙げられる。

「シクロアルキル」としては、例えばC₃～C₈シクロアルキルが挙げられ、好ましくはC₃～C₆シクロアルキルが挙げられる。

「シクロアルカン」としては、例えばC₃～C₈シクロアルカンが挙げられ、好ましくはC₅～C₇シクロアルカンが挙げられる。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子が挙げられる。

【0013】

「複素環式基」としては、例えば、一部または全部が飽和していてもよい、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含む、単環性、二環性または三環性の複素環式基が挙げられる。好ましくは、5または6員環の単環性の複素環式基が挙げられ、具体的には、フリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピロリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピペラジニル、モルホリニル、イミダゾリル、トリアゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリニル等が挙げられる。

「単環性または二環性芳香族複素環」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含む単環性または二環性芳香族複素環が挙げられる。また、「単環性芳香族複素環」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含む単環性芳

香族複素環が挙げられ、例えば、5 または 6 員の単環性芳香族複素環が挙げられる。単環性および二環性芳香族複素環の具体例としては、チオフエン、フラン、フラザン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、キナゾリン、イソキノリン、フタラザン、ナフチリジン、キナゾリン、キノリン、クロメン、インドリジン、イソインドール、インドール、プリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、等が挙げられる。好ましい単環性芳香族複素環としては、チオフエン、フランが挙げられる。

【0014】

化合物 [I] における環 B 上の置換基または化合物 [I a] における環 A 上の置換基が「置換されてもよいアルキル」である場合、該アルキル上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、アミノ等が挙げられ、同一または異なって 1～3 個置換していてもよい。置換アルキルの具体例としては、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、アミノメチル、クロロエチル等が挙げられる。

環 B 上の置換基または環 A 上の置換基が「置換されてもよいアルコキシ」である場合、該アルコキシ上の置換基としては、例えば、水酸基、アミノ等が挙げられ、同一または異なって 1～3 個置換してもよい。

環 B 上の置換基または環 A 上の置換基が「置換されてもよいアミノ」である場合、該アミノ上の置換基としては、例えば、アルキル（該アルキルは、アルコキシ、アミノおよびカルボキシより成る群から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されてもよい）、アルカノイル等が挙げられる。該アミノは、例えば上記置換基を、1 または 2 個有していてもよく、置換基数が 2 個の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

環 B 上の置換基または環 A 上の置換基が「置換されてもよいカルバモイル」である場合、該カルバモイル上の置換基としては、例えば、アルキル等が挙げられ、同一または異なって、1 または 2 個置換してもよい。

【0015】

化合物 [I] における環 B 上の置換基および化合物 [I a] における環 A 上の置換基としては、好ましくは、ハロゲン原子、ニトロ、置換されてもよいアルキ

ル、置換されてもよいアルコキシ、置換されてもよいアミノおよびシアノが挙げられる。特に好ましくはハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ等が挙げられ、その具体例としては、フッ素原子、塩素原子、メチル、メトキシ等が挙げられる。

【0016】

化合物 [I] および [I a] における R^1 が「置換されてもよいアルキル」である場合、該アルキル上の置換基としては、例えば、アルキニル、シアノ、アルコキシ、水酸基、アミノ（該アミノは、アルキル、アルカノイルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる 1 または 2 個の基で置換されてもよい）、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル（該カルバモイルは、1 または 2 個のアルキルで置換されてもよい）、フェニル、ナフチル等が挙げられる。該アルキルは、例えば上記置換基を、1～3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。好ましい置換基としては、シアノ、アルコキシ、水酸基、アミノ、カルボキシ、アルキル置換されてもよいカルバモイル、フェニル等が挙げられる。

R^1 が「置換されてもよいシクロアルキル」である場合、該シクロアルキル上の置換基としては、例えば、(1) 水酸基、(2) アルコキシ（該アルコキシは、1～3 個のアルコキシで置換されてもよい）、(3) アミノ〔該アミノは、次の(i)～(v)より成る群から選ばれる同一または異なる 1 または 2 個の基で置換されてもよい：(i)アルキル、(ii)アルカノイル、(iii)アルコキシカルボニル、(iv)カルバモイル（該カルバモイルは、1 または 2 個のアルキルで置換されてもよい）、および(v)アルキルスルホニル〕、(4) カルボキシ、(5) アルキル〔該アルキルは、水酸基、アルコキシおよびアミノより成る群から選ばれる基で置換されてもよい〕等が挙げられる。該シクロアルキルは、例えば上記置換基を 1～3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

【0017】

R^1 が「置換されてもよいフェニル」である場合、該フェニル上の置換基としては、例えば、(1) ハロゲン原子、(2) ニトロ、(3) アルキル（該アルキ

ルは、ハロゲン原子、水酸基、アミノ、カルボキシおよびフェニルスルホニルより成る群から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されてもよい)、 (4) アルケニル、(5) シアノ、(6) 水酸基、(7) アルコキシ (該アルコキシは、ハロゲン原子、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、フェニルおよびモルホリニルカルボニルより成る群から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されてもよい)、 (8) アミノ [該アミノは、次の(i)～(iv)より成る群から選ばれる同一または異なる 1 または 2 個の基で置換されてもよい: (i) アルキル、(ii) アルカノイル、(iii) カルバモイル (該カルバモイルは、アルキルおよびシクロアルキルより成る群から選ばれる同一または異なる 1 または 2 個の基で置換されてもよい)、および(iv) アルキルスルホニル]、(9) アルカノイル、(10) カルボキシ、(11) アルコキシカルボニル、(12) カルバモイル [該カルバモイルは、次の(i)および(ii)より成る群から選ばれる同一または異なる 1 または 2 個の基で置換されてもよい: (i) アルキル (該アルキルは、1～3 個の水酸基で置換されてもよい)、および(ii) シクロアルキル]、(13) アルキルチオ、(14) アルキルスルフィニル、(15) アルキルスルホニル、(16) フェニル、(17) テトラゾリル、(18) 複素環式基置換カルボニル (該複素環式基は、アルキルおよびアルコキシカルボニルより成る群から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されてもよい) 等が挙げられる。

R^1 が置換されてもよいフェニルである場合、該フェニルは、例えば上記置換基を、1～3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。好ましい置換基としては、(1) ハロゲン原子、(2) アルキル (該アルキルは、ハロゲン原子、水酸基、アミノ、カルボキシおよびフェニルスルホニルより成る群から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されてもよい)、(3) シアノ、(4) アルコキシ (該アルコキシは、ハロゲン原子、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、フェニルおよびモルホリニルカルボニルより成る群から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されてもよい) 等が挙げられる。置換基の置換位置としては、置換しうる位置であればいずれでもよく、特に好ましい位置としては 2 位が挙げられる。

R^1 が「複素環式基置換カルボニルで置換されたフェニル」である場合、該複

素環式基としては前記の複素環式基が挙げられ、好ましくは、5または6員環の単環性含窒素脂肪族複素環式基が挙げられる。具体例としては、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル等が挙げられる。

【0018】

R^1 が「置換されてもよい複素環式基」である場合、該複素環式基としては前記の複素環式基が挙げられ、好ましくは、5または6員環の単環性の複素環式基が挙げられる。具体例としては、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピラゾリル、テトラゾリル、テトラヒドロピラニル等が挙げられ、特に好ましくは、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。また、該複素環式基上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ、アルキル（該アルキルは、水酸基、アルコキシ、アルキル置換されてもよいカルバモイルおよびカルボキシより成る群から選ばれる基で置換されてもよい）、シアノ、水酸基、アミノ、アルカノイル、カルボキシ、アルコシカルボニル、カルバモイル（該カルバモイルは、1または2個のアルキルで置換されてもよい）、アルキルスルホニル、フェニル等が挙げられる。該複素環式基は、例えば上記置換基を1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

【0019】

化合物 [I] および [Ia] における n と R^1 の好ましい組合せとしては、例えば、(1) n が0であって、 R^1 が置換されてもよいアルキルであるもの、(2) n が1であって、 R^1 が置換されてもよいシクロアルキルであるもの、(3) n が1であって、 R^1 が置換されてもよいフェニルであるもの、および(4) n が1であって、 R^1 が置換されてもよい複素環式基であるもの等が挙げられる。特に好ましくは、(1) n が0であって、 R^1 が置換されてもよいアルキルであるもの、(2) n が1であって、 R^1 が置換されてもよいフェニルであるもの等が挙げられる。さらに好ましくは、(1) n が0であって、 R^1 が $C_1 \sim C_4$ アルキルであるもの、(2) n が1であって、 R^1 がフェニル（該フェニルは、シアノ、フッ素原子、塩素原子およびメチルより成る群から選ばれる基で置換さ

れてもよい)であるもの等が挙げられる。

【0020】

化合物 [I] および [I a] における $R^3 \sim R^8$ が「置換されてもよいアルキル」である場合、該アルキル上の置換基としては、例えば、(1) 水酸基、(2) アルコキシ、(3) アミノ (該アミノは、アルキル、アルカノイルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる同一または異なる 1 または 2 個の基で置換されてもよい)、(4) アルコキシカルボニル、(5) シクロアルキル [該シクロアルキルは、水酸基、アルキル置換されてもよいアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキル (該アルキルは、水酸基、アルコキシ、アミノおよびアルキル置換されてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)、カルボキシおよびアルキル置換されてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる同一または異なる 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい]、(6) フェニル [該フェニルは、次の (i) ~ (vi) より成る群から選ばれる同一または異なる 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい: (i) ハロゲン原子、(ii) アルコキシ、(iii) アミノ (該アミノは、アルキルおよびアルコキシカルボニルより成る群から選ばれる同一または異なる 1 または 2 個の基で置換されてもよい)、(iv) アルコキシカルボニル、(v) カルバモイル、および (vi) モルホリニルカルボニル]、(7) 複素環式基 [該複素環式基は、次の (i) ~ (v) より成る群から選ばれる同一または異なる 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい: (i) アルキル (該アルキルは 1 ~ 3 個の水酸基で置換されてもよい)、(ii) 水酸基、(iii) アミノ、(iv) アルコキシカルボニル、および (v) カルバモイル] 等が挙げられる。 $R^3 \sim R^8$ が置換されてもよいアルキルである場合、該アルキルは、例えば上記置換基を 1 ~ 3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

なお、 $R^3 \sim R^8$ が「複素環式基で置換されたアルキル」である場合、該複素環式基としては前記の複素環式基が挙げられ、好ましくは、5 または 6 員環の単環性の複素環式基が挙げられる。具体例としては、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペリジル、ピロリジニル、モルホリニル、チエニル、フリル等が挙げられる。

【0021】

R³～R⁸が「置換されてもよいアミノ」である場合、該アミノ基上の置換基としては、例えば、アルキル（該アルキルは、水酸基、アルコキシおよび複素環式基より成る群から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されてもよい）、シクロアルキル（該シクロアルキルは1～3個の水酸基で置換されてもよい）、複素環式基等が挙げられる。該アミノは、例えば上記置換基を1または2個有していてもよく、置換基数が2個の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

なお、R³～R⁸が「複素環式基置換アルキルで置換されたアミノ」または「複素環式基で置換されたアミノ」である場合、該複素環式基としては前記の複素環式基が挙げられ、好ましくは、5または6員環の単環性の複素環式基が挙げられる。具体例としては、ピリジル、ピペリジル、ピロリジニル、モルホリニル等が挙げられる。

【0022】

R³～R⁸が「置換されてもよいアルカノイル」である場合、該アルカノイル上の置換基としては、例えば、水酸基、アルコキシ、アミノ（該アミノは、アルキルおよびアルカノイルより成る群から選ばれる同一または異なる1または2個の基で置換されてもよい）、アルコキシカルボニル等が挙げられる。該アルカノイルは、例えば上記置換基を、1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

【0023】

R³～R⁸が「置換されてもよいカルバモイル」である場合、該カルバモイル上の置換基としては、例えば、アルキル、シクロアルキル、複素環式基等が挙げられる。該カルバモイルは、例えば上記置換基を、1または2個有していてもよく、置換基数が2個の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

なお、R³～R⁸が「複素環式基で置換されたカルバモイル」である場合、該複素環式基としては前記の複素環式基が挙げられ、好ましくは、5または6員環の単環性の複素環式基が挙げられる。具体例としては、ピリジル、ピリミジニル、ピペリジル等が挙げられる。

【0024】

R³～R⁸が「置換されてもよいシクロアルキル」である場合、該シクロアルキル上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルキル（該アルキルは、水酸基、アルコキシ、アミノおよびアルキル置換されてもよいカルバモイルより成る群から選ばれた1～3個の基で置換されてもよい）、水酸基、アルコキシ、アミノ（該アミノは、アルキル、アルカノイル、アルコキシカルボニルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる同一または異なる1または2個の基で置換されてもよい）、カルボキシ、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル（該カルバモイルは、アルキル、シクロアルキルおよび複素環式基より成る群から選ばれる同一または異なる1または2個の基で置換されてもよい）等が挙げられる。R³～R⁸が置換されてもよいシクロアルキルである場合、該シクロアルキルは、例えば上記置換基を1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

なお、R³～R⁸が「複素環式基置換カルバモイルで置換されたシクロアルキル」である場合、該複素環式基としては前記の複素環式基が挙げられ、好ましくは、5または6員環の単環性の複素環式基が挙げられる。具体例としては、ピリジル、ピリミジニル、ピペリジル等が挙げられる。

【0025】

R³～R⁸が「置換されてもよいフェニル」である場合、該フェニル上の置換基としては、例えば、アルキル、水酸基、アルコキシ、ハロゲン原子、アミノ（該アミノは、1または2個のアルキルで置換されてもよい）等が挙げられる。該フェニルは、例えば上記置換基を、1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

R³～R⁸が「置換されてもよい複素環式基」である場合、該複素環式基としては前記の複素環式基が挙げられ、好ましくは、5または6員環の単環性の複素環式基が挙げられる。具体例としては、ピペラジニル、ピペリジル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピロリジニル、モルホリニル、オキサゾリル、チアゾリル、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。また、該複素環式基上の置換基としては、例えば、アルキル（該アルキルは、フェニル、水酸基、

アルコキシ、アミノおよびアルキル置換されてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる 1～3 個の基で置換されてもよい)、カルボキシ、アルコキシカルボニル等が挙げられる。該複素環式基は、例えば上記置換基を 1～3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一または異なっているいてもよい。

【0026】

R³～R⁸が「置換されてもよいシクロアルキル置換カルボニル」である場合、該シクロアルキル上の置換基としては、例えば、水酸基、アルコキシ、アミノ(該アミノは、アルキルおよびアルカノイルより成る群から選ばれる同一または異なる 1 または 2 個の基で置換されてもよい)、アルコキシカルボニル等が挙げられる。該シクロアルキルは、例えば上記置換基を 1～3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一または異なっているいてもよい。

【0027】

R³～R⁸が「置換されてもよいフェニル置換カルボニル」である場合、該フェニル上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ、アミノ(該アミノは、アルキルおよびアルカノイルより成る群から選ばれる同一または異なる 1 または 2 個の基で置換されてもよい)等が挙げられる。該フェニルは、例えば上記置換基を 1～3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一または異なっているいてもよい。

【0028】

R³～R⁸が「置換されてもよい複素環式基置換カルボニル」である場合、該複素環式基としては前記の複素環式基が挙げられ、好ましくは、5 または 6 員環の単環性の複素環式基が挙げられる。具体例としては、ピペリジル、ピロリジニル、ピリジル、ピリミジニル、モルホリニル等が挙げられる。また、該複素環式基上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルキル、水酸基、アミノ(該アミノは、1 または 2 個のアルキルで置換されてもよい)、アルカノイル、オキソ等が挙げられる。該複素環式基は、例えば上記置換基を、1～3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一または異なっているいてもよい。

【0029】

化合物 [I] における G^2 および化合物 [I a] における R^2 としては、好ましくは、 $-NR^3R^4$ および $-OR^5$ が挙げられ、特に好ましくは、 $-NR^3R^4$ が挙げられ、さらに好ましくは、 $-NHR^4$ が挙げられる。

G^2 または R^2 が $-NHR^4$ である場合、 R^4 としては、好ましくは、置換されてもよいアルキル、アルケニル、置換されてもよいアルカノイル、置換されてもよいカルバモイル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい複素環式基、置換されてもよいシクロアルキル置換カルボニルおよび置換されてもよい複素環式基置換カルボニルが挙げられる。特に好ましくは、置換されてもよいアルキルおよび置換されてもよいシクロアルキルが挙げられ、さらに好ましくは、 $C_3 \sim C_6$ アルキル(該アルキルはヒドロキシで置換されてもよい)、 $C_5 \sim C_7$ シクロアルキル(該シクロアルキルはヒドロキシ、ヒドロキシメチル、カルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよい)等が挙げられる。

【0030】

本発明の化合物 [I]、[I a] および [I b] には、不斉炭素原子に基づく光学異性体が存在しうるが、本発明はこれらの光学異性体およびその混合物のいずれをも含む。化合物 [I]、[I a] および [I b] は、遊離の形でも、薬理的に許容し得る塩の形でも、医薬用途に使用することができる。化合物 [I]、[I a] および [I b] の薬理的に許容しうる塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩または臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシル酸塩またはマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。また、カルボキシ等の置換基を有する場合には塩基との塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩またはカルシウム塩の如きアルカリ土類金属塩)が挙げられる。

本発明の化合物 [I]、[I a] および [I b] またはその塩は、その分子内塩、それらの水和物等の溶媒和物等を含む。

【0031】

本発明の化合物 [I]、[I a] および [I b] またはその薬理的に許容しう

る塩は、優れた p38MAPキナーゼ阻害作用を有する。従って、本発明の化合物 [I]、[I a] および [I b] またはその薬理的に許容しうる塩は、炎症性疾患等、例えば、関節炎（慢性関節リウマチ、変形性関節症、感染性関節炎、痛風性関節炎、外傷性関節炎、滑膜炎、関節周囲炎等）、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病等）、炎症性皮膚疾患〔乾癬、皮膚炎（アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、蕁麻疹、湿疹等）等〕、炎症性呼吸器疾患（喘息、気管支炎、肺炎、胸膜炎、咽頭炎、鼻炎等）、炎症性眼疾患（結膜炎、角膜炎、ぶどう膜炎等）、腎炎、肝炎、全身性炎症性疾患（ベーチェット症候群、全身性エリテマトーデス等）、ショック（敗血症性ショック、エンドトキシンショック等）、脳血管障害（脳出血、脳梗塞、脳浮腫等）、虚血性心疾患（狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全等）、骨粗鬆症、多発性硬化症、糖尿病、悪性腫瘍、悪液質、アルツハイマー病、パーキンソン病、後天性免疫不全症候群、動脈硬化、播種性血管内凝固症候群などの、治療・予防剤として有用と考えられる。

【0032】

本発明の化合物 [I]、[I a] および [I b] またはその薬理的に許容しうる塩は、経口的または非経口的に投与することができ、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。それら医薬製剤は常法に従って製造することができる。

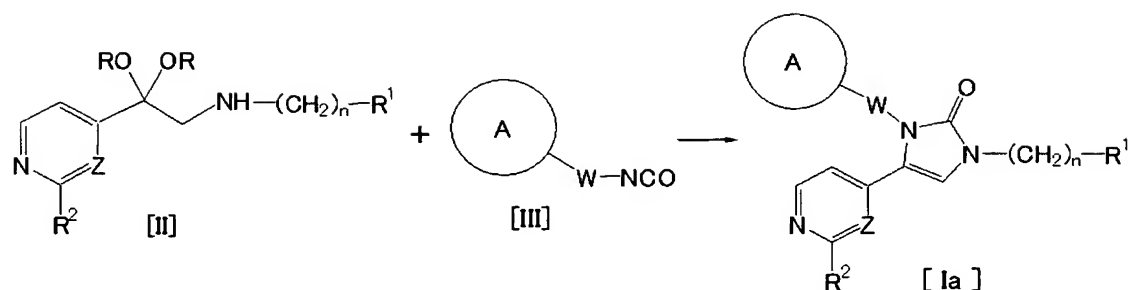
本発明の化合物 [I]、[I a] および [I b] またはその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態によっても異なるが、通常、1日当たり約 0.003～30mg/kg、とりわけ約 0.01～10mg/kg 程度とするのが好ましい。

【0033】

本発明の化合物 [I]、[I a] および [I b] は、下記〔A法〕～〔D法〕から選ばれる製法により適宜製造することができるが、これらに限定されるものではない。以下に、化合物 [I a] を用いて製造の説明をするが、化合物 [I] および [I b] も同様にして製造することができる。

【0034】

〔A法〕

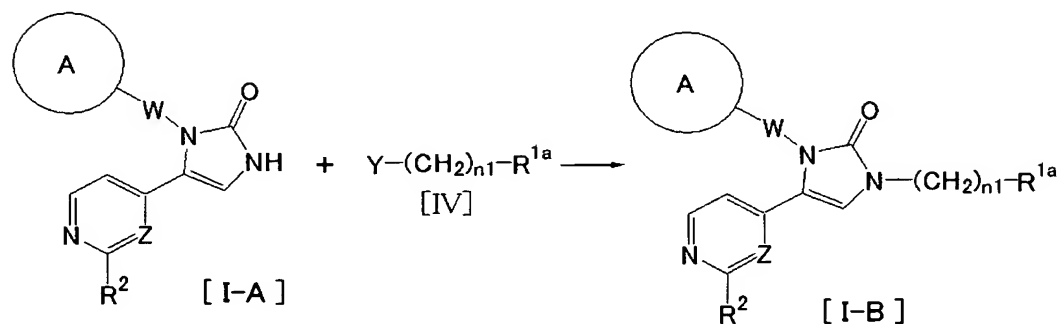


(式中、Rはアルキルを表し、他の記号は前記と同一の意味を有する。)

本発明の化合物 [I a] は、化合物 [I I] と化合物 [I I I] を反応させた後、酸で処理することにより製造することができる。本反応は、溶媒中で実施することができる (Journal of Medicinal Chemistry, 9, 858(1966))。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、テトラヒドロフラン (THF)、クロロホルム、塩化メチレン、ジオキサン、酢酸エチル、エーテル、トルエン等が挙げられる。本反応は、 $-20 \sim 80^\circ\text{C}$ 、とりわけ $0 \sim 30^\circ\text{C}$ で好適に進行する。また、酸処理における酸としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。また、式 [I I] の R におけるアルキルとしては、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル等が挙げられるが、このうち、メチル、エチルがとりわけ好ましい。

【0035】

[B法]



(式中、Yはハロゲン原子、水酸基またはジヒドロキシボラニルを表す。n1は0、1、2、3または4を表し、R1aは、水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいフェニルまたは置換されてもよい複素環式基を表す (ただし、n1が0であり、R1aが水素原子である場合を除く)。他の記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [I a] において、 n が 0 であり、 R^1 が水素原子である一般式 [I - A] を、化合物 [I V] を反応させてアルキル化することで、本発明化合物 [I a] に含まれる化合物 [I - B] を製造することができる。

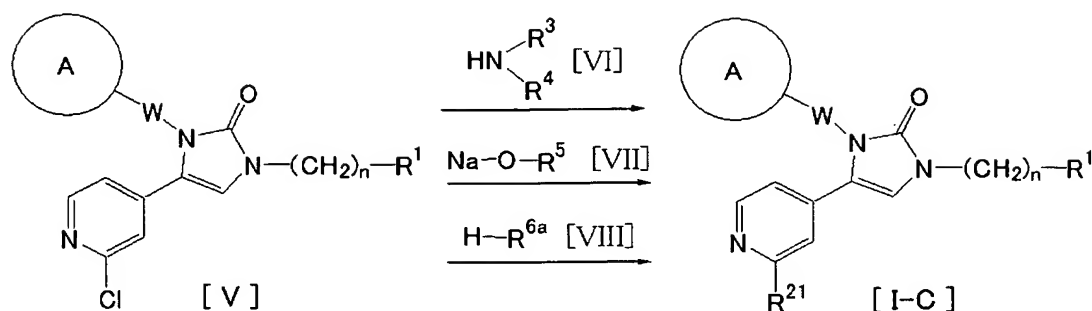
式 [I V] における Y がハロゲン原子である場合、本反応は、溶媒中、塩基の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド、1-メチルピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等が挙げられる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、カリウム t -ブトキシド、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられる。本反応は、 $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ 、とりわけ $0 \sim 30^\circ\text{C}$ で好適に進行する。また、 Y におけるハロゲン原子としては、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられるが、このうち、臭素、ヨウ素がとりわけ好ましい。

式 [I V] における Y が水酸基である場合、本反応は、溶媒中、添加剤および活性化剤の存在下で実施することができる (Synthesis, 1 (1981))。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、THF、ジオキサン、クロロホルム等が挙げられる。添加剤としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン等が挙げられる。活性化剤としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジメチル、1, 1-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド)、1, 1-(アゾジカルボニル) ジピペリジン等が挙げられる。本反応は、 $-30 \sim 100^\circ\text{C}$ 、とりわけ $0 \sim 50^\circ\text{C}$ で好適に進行する。

式 [I V] における Y がジヒドロキシボラニルである場合、本反応は、溶媒中、触媒の存在下、塩基の存在下で実施することができる (Tetrahedron Letters, 39, 2933 (1998))。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、DMF等が挙げられる。触媒としては、例えば、酢酸銅 (I I) 等が挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、ピリジン等が挙げられる。本反応は、 $-10 \sim 100^\circ\text{C}$ 、とりわけ $20 \sim 60^\circ\text{C}$ で好適に進行する。

【0036】

〔C法〕



(式中、 R^{21} は $-NR^3R^4$ 、 $-OR^5$ または $-COR^{6a}$ を表し、 R^{6a} はアルコキシを表す。他の記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物〔V〕を、化合物〔VI〕、化合物〔VII〕または化合物〔VIII〕と反応させることで、本発明化合物〔Ia〕に含まれる化合物〔I-C〕を製造することができる。

化合物〔V〕と化合物〔VI〕との反応は、溶媒中、触媒、塩基、および添加剤の存在下で実施することができる (Journal of Organic Chemistry, 61, 7240 (1996))。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、トルエン、キシレン、ジメトキシエタン、ジオキサン等が挙げられる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、ビス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム等が挙げられる。塩基としては、例えば、ナトリウム *t*-ブトキシド、カリウム *t*-ブトキシド、リチウム *t*-ブトキシド、トリエチルアミン等が挙げられる。添加剤としては、2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル等が挙げられる。本反応は、30~150℃、とりわけ60~80℃で好適に進行する。

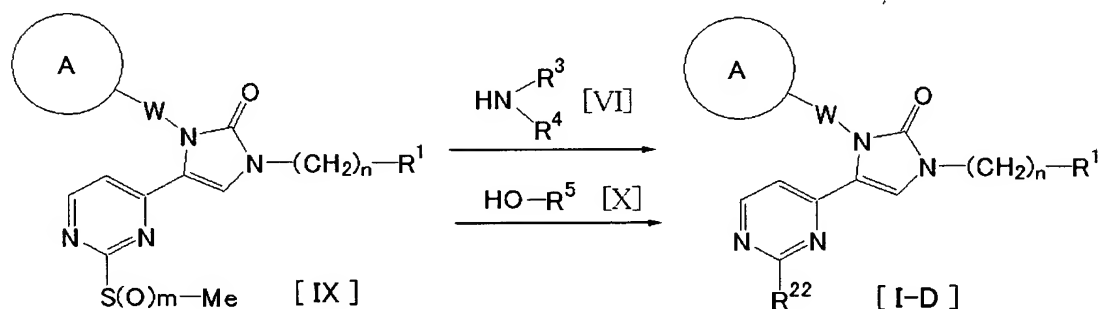
化合物〔V〕と化合物〔VII〕との反応は、溶媒中で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、THF、ジオキサン、DMF、トルエン、メタノール、エタノール等が挙げられる。本反応は、20~150℃、とりわけ70~100℃で好適に進行する。

化合物〔V〕と化合物〔VIII〕との反応は、溶媒中、一酸化炭素の共存下、触媒および添加剤の存在下で実施することができる (Tetrahedron, 55, 393(1

999))。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、トルエン、ジオキサン、DMF等が挙げられる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等が挙げられる。添加剤としては、例えば、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、1, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン、1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、トリフェニルホスフィン等が挙げられる。本反応は、30～250℃、とりわけ80～120℃で好適に進行する。

【0037】

〔D法〕



(式中、mは1または2を表し、R²²は-NR³R⁴または-OR⁵を表す。他の記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物〔IX〕を、化合物〔VI〕または化合物〔X〕と反応させることで、本発明化合物〔Ia〕に含まれる化合物〔I-D〕を製造することができる。

化合物〔IX〕と化合物〔VI〕との反応は、溶媒中で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、ジオキサン、THF、DMF、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。本反応は、0～150℃、とりわけ50～100℃で好適に進行する。

化合物〔IX〕と化合物〔X〕との反応は、溶媒中、塩基の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、THF、ジオキサン、DMF、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、カリウム t-ブトキシド、ブチルリチウム等が挙げられる。本反応は、-30～100℃、とり

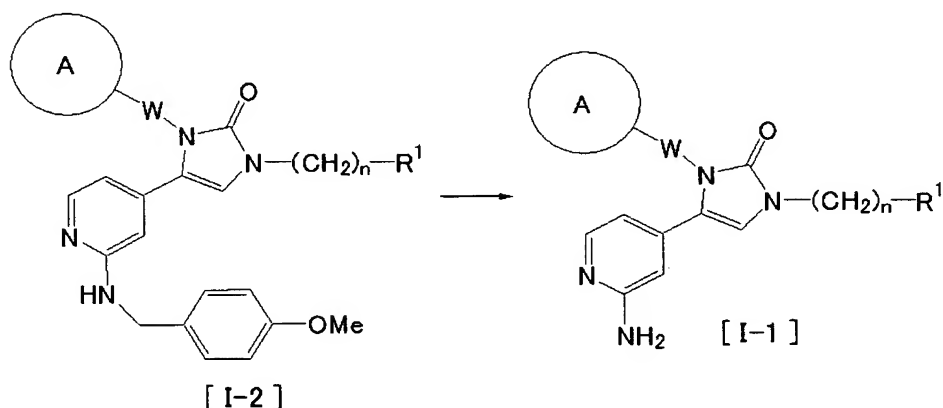
わけ 0～30℃で好適に進行する。

【0038】

上記で製造される化合物 [I a] は、適宜、通常知られる有機化学反応を用いて官能基の変換をして他の化合物 [I a] に誘導することもできる。このような置換基の変換方法は、目的とする置換基の種類に応じて適宜選択すればよい。例えば、化合物 [I a] の R² における置換基の変換に関しては、下記 (a 法) ～ (g 法) のようにして変換することができる。

【0039】

(a 法)

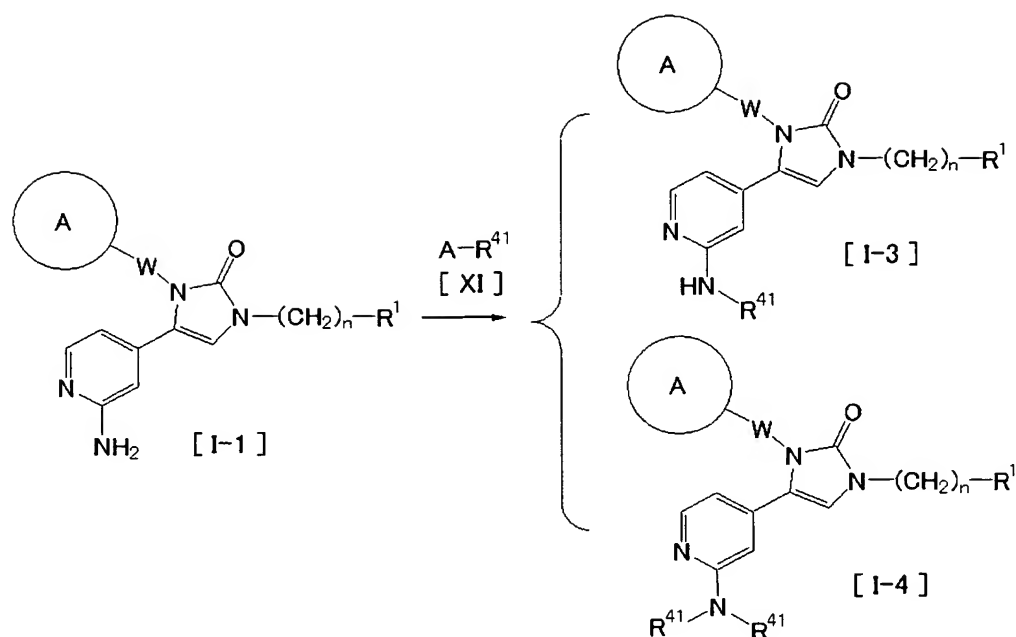


(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [I-2] とハロゲン化水素とを反応させることで、化合物 [I-1] を製造することができる。ハロゲン化水素としては、フッ化水素、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素が挙げられるが、このうち、臭化水素がとりわけ好ましい。本反応は、0～150℃、とりわけ60～80℃で好適に進行する。

【0040】

(b 法)



(式中、R⁴¹は置換されてもよいアルカノイル、アルキルスルホニル、置換されてもよいシクロアルキル置換カルボニル、置換されてもよいフェニル置換カルボニル、または置換されてもよい複素環式基置換カルボニルを表す。Aはハロゲン原子または水酸基を表す。他の記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [I-1] と化合物 [XI] を反応させることで、化合物 [I-3] および化合物 [I-4] を製造することができる。

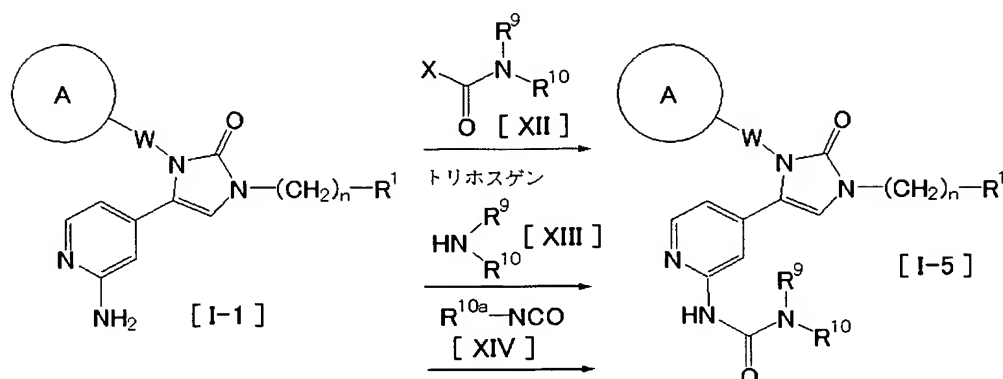
式 [XI] における A がハロゲン原子である場合、本反応は、溶媒中、塩基の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、THF、DMF等が挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、ピリジン等が挙げられる。本反応は、-40～100℃、とりわけ-10～30℃で好適に進行する。また、Xにおけるハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられるが、このうち、塩素、臭素がとりわけ好ましい。

式 [XI] における A が水酸基である場合、本反応は、溶媒中、縮合剤の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、THF、DMF等が挙げられる。縮合剤としては、例えば、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、1, 3-

ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩等が挙げられる。本反応は、 $-40 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $-10 \sim 30^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

【0041】

(c 法)



(式中、 R^9 および R^{10} は互いに独立して水素原子またはアルキルを表す。 R^{10a} はアルキルを表す。 X はハロゲン原子を表す。他の記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [I-1] を、化合物 [XII]、トリホスゲン／化合物 [XIII] または化合物 [XIV] と反応させることで、化合物 [I-5] を製造することができる。

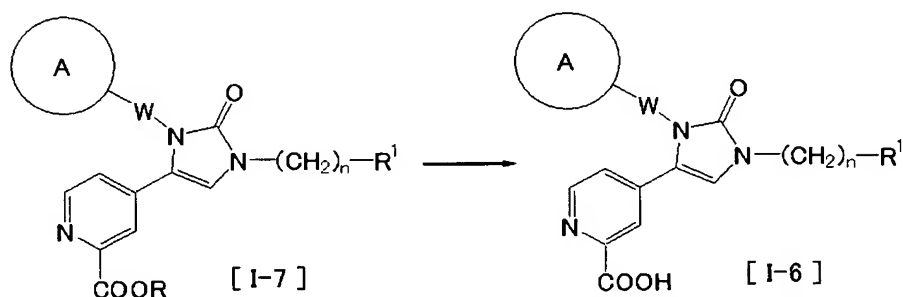
化合物 [I-1] と化合物 [XII] とを、溶媒中で反応させることにより、化合物 [I-5] を製造することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、THF等が挙げられる。式 [XII] の X におけるハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられるが、このうち、塩素がとりわけ好ましい。また、本反応は、 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $10 \sim 60^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

また、化合物 [I-1] とトリホスゲンとを、溶媒中、反応させた後、化合物 [XIII] を反応させることによって、化合物 [I-5] を製造することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、THF等が挙げられる。本反応は、 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $10 \sim 60^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

また、化合物 [I-1] と化合物 [XIV] を溶媒中で反応させることにより、 R^9 が水素原子であって R^{10} がアルキルである化合物 [I-5] を製造することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、THF、塩化メチレン、クロロホルム等が挙げられる。本反応は、 $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ 、とりわけ $10 \sim 60^\circ\text{C}$ で好適に進行する。

【0042】

(d 法)

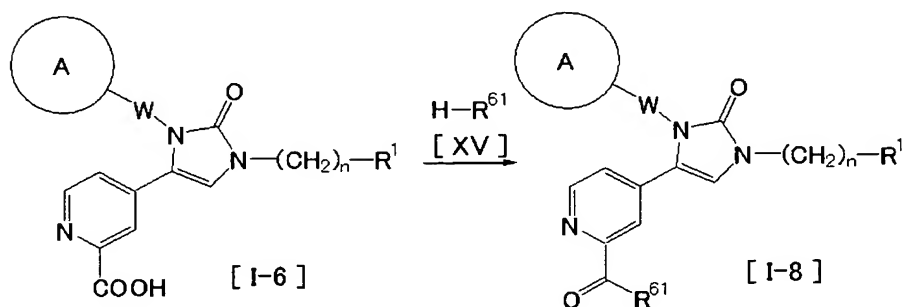


(式中、R はアルキルを表し、他の記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [I-7] を常法により加水分解することによって、化合物 [I-6] を製造することができる。

【0043】

(e 法)



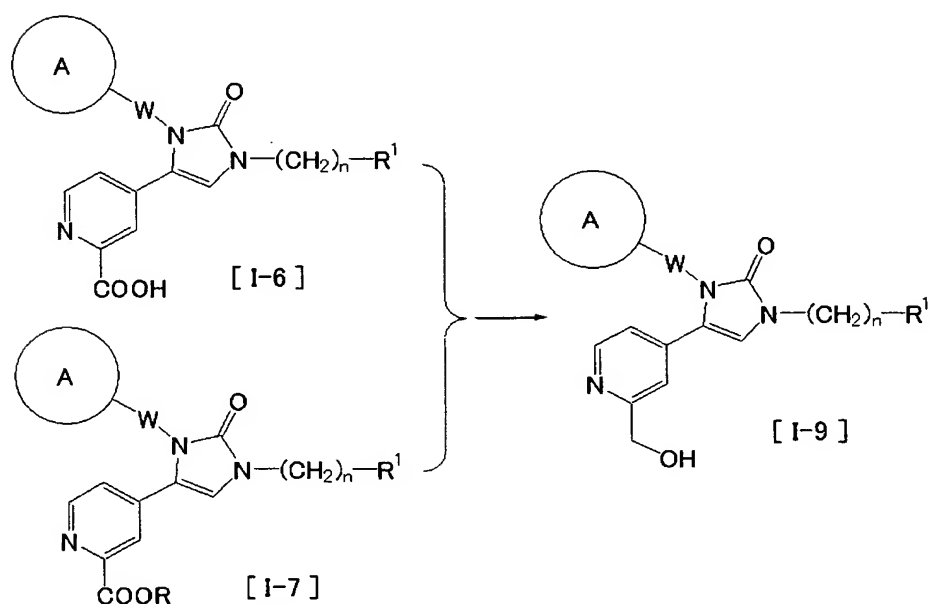
(式中、 R^{61} は置換されてもよいアミノを表し、他の記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [I-6] と化合物 [XV] とを、溶媒中、縮合剤の存在下で反応させることにより、化合物 [I-8] を製造することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、アセトニトリル、DMF、THF 等が挙げられる。縮合剤としては、例えば、カルボニルジイ

ミダゾール、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩等が挙げられる。本反応は、 $-30 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $0 \sim 70^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

【0044】

(f 法)

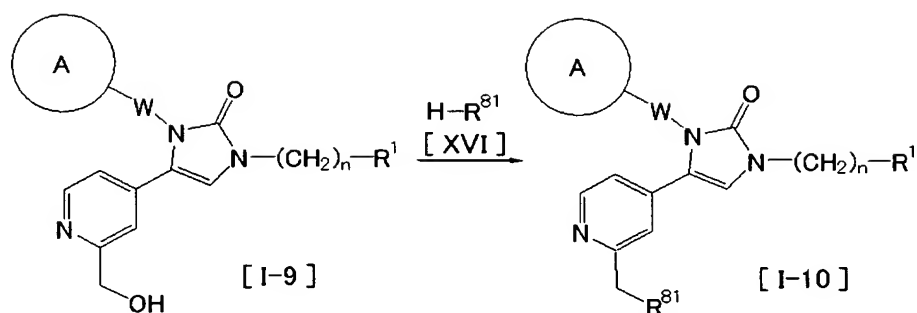


(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [I-6] または化合物 [I-7] を、溶媒中、還元することにより、化合物 [I-9] を製造することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、THF、ジエチルエーテル等が挙げられる。還元剤としては、例えば、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等が挙げられる。本反応は、 $-20 \sim 70^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

【0045】

(g 法)



(式中、 R^{81} は置換されてもよいアミノを表し、他の記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [I-9] と化合物 [XVI] とを、溶媒中、塩基および活性化剤の存在下で反応させることにより、化合物 [I-10] を製造することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、THF、クロロホルム、トルエン等が挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。活性化剤としては、例えば、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等が挙げられる。本反応は、 $-10 \sim 60^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $0 \sim 30^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

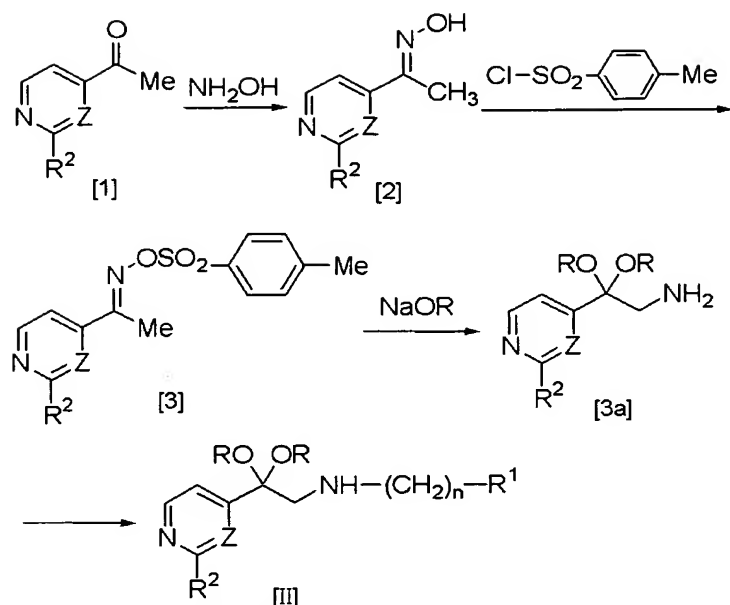
【0046】

上述の [A法] ~ [D法] または (a法) ~ (g法) に従って得られる本発明の化合物 [Ia] は、所望により、薬理的に許容しうる塩に変換することもできる。薬理的に許容しうる塩への変換は、当業者に知られている方法に従って行えばよい。

【0047】

次に、上記方法において用いる原料化合物の製造方法について以下に説明する。

原料化合物 [II] は、例えば、以下のようにして製造することができる。



(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

【0048】

化合物 [1] とヒドロキシルアミンから化合物 [2] を製造する反応は、溶媒中で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、エタノール、メタノール等が挙げられる。本反応は、0～150℃、とりわけ60～80℃で好適に進行する。

化合物 [2] とトシルクロリドから化合物 [3] を製造する反応は、溶媒中、塩基の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、THF、トルエン等が挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。本反応は、-20～80℃、とりわけ0～30℃で好適に進行する。

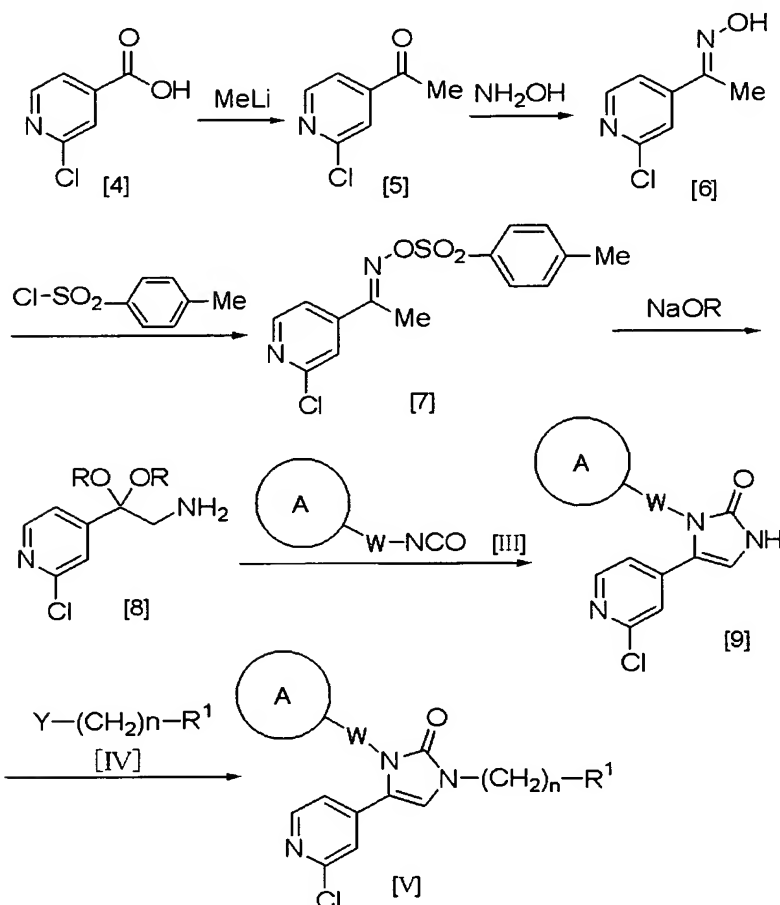
化合物 [3] から化合物 [3a] を製造する反応は、溶媒中、化合物 [3] とナトリウムアルコキシドとを反応させた後、酸で処理することにより実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、メタノール、エタノール、ジオキサン、THF、ジメトキシエタン等が挙げられる。酸としては、例えば、塩化水素等が挙げられる。本反応は、-20～60℃、とりわけ0～30℃で好適に進行する。

化合物 [3a] から化合物 [II] を製造する反応は、通常の還元的アルキル

化反応を用いて、対応するアルデヒドを反応することで実施することができる (Journal of Organic Chemistry, 61, 3849(1996))。

【0049】

原料化合物 [V] は、例えば、以下のようにして製造することができる。



(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [4] とメチルリチウムから化合物 [5] を製造する反応は、溶媒中で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、THF、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等が挙げられる。本反応は、 $-90\sim 0^\circ\text{C}$ 、とりわけ $-60\sim -40^\circ\text{C}$ で好適に進行する。

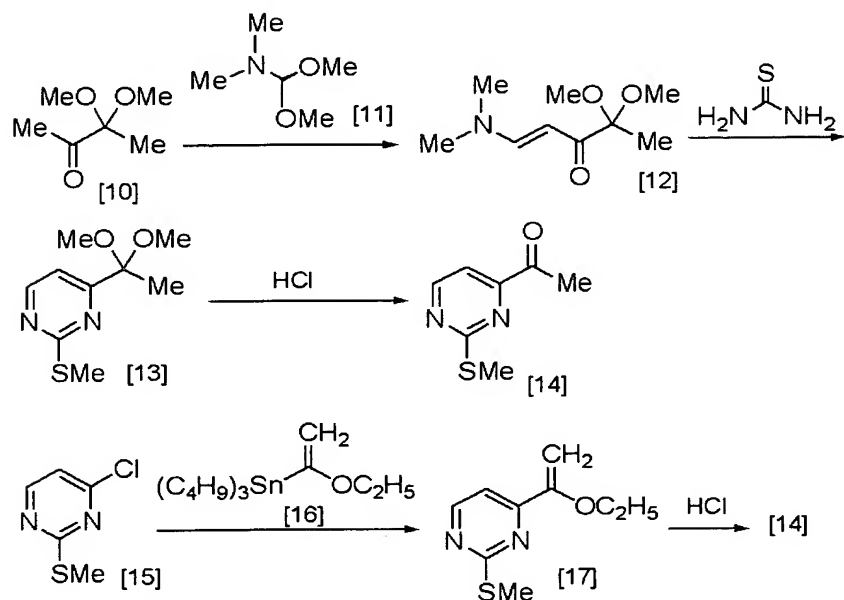
化合物 [5] から化合物 [6] および [7] を経て化合物 [8] を製造する方法は、上述した、化合物 [1] から化合物 [2] および [3] を経て化合物 [I] を製造する方法と同様にして実施することができる。

化合物 [8] と化合物 [III] から化合物 [9] を製造する反応は、上記 [A法] と同様にして実施することができる。

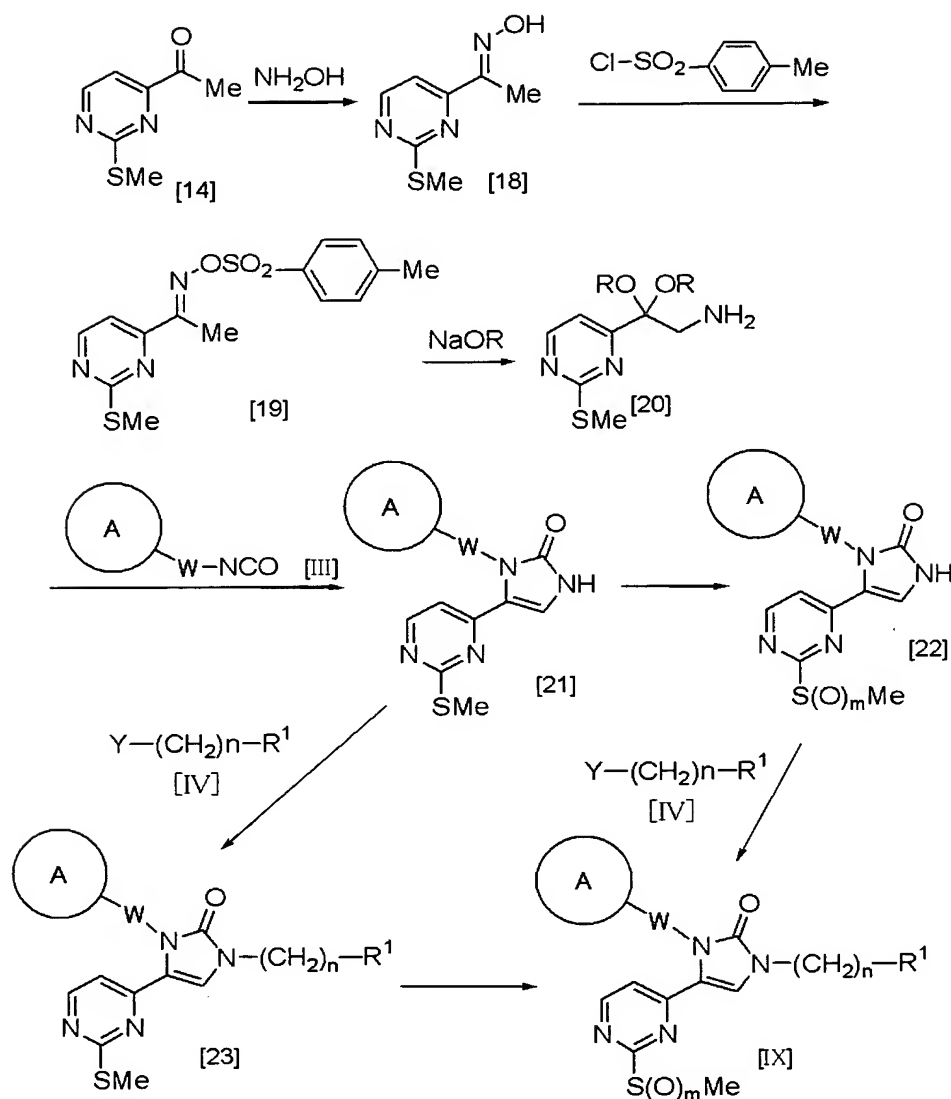
化合物 [9] と化合物 [IV] から化合物 [V] を製造する反応は、上記 [B 法] と同様にして実施することができる。

【0050】

原料化合物 [IX] は、例えば、以下のようにして製造することができる。



【0051】



(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

【0052】

化合物 [10] と化合物 [11] から化合物 [12] を製造する反応は、溶媒中または無溶媒で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、トルエン、キシレン、ジオキサン等が挙げられる。本反応は、 $50 \sim 150^\circ\text{C}$ 、とりわけ $80 \sim 120^\circ\text{C}$ で好適に進行する。

化合物 [12] から化合物 [13] を製造する反応は、溶媒中、化合物 [12] とチオ尿素とを塩基存在下で反応させた後、アルキル化剤を反応させることにより実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であ

ればよく、例えば、メタノール、THF、ジオキサン等が挙げられる。塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、水酸化ナトリウム、カリウム *t*-ブトキシド等が挙げられる。アルキル化剤としては、例えば、ヨウ化メチル、ジメチル硫酸等が挙げられる。本反応は、0～100℃、とりわけ30～70℃で好適に進行する。

化合物[13]から化合物[14]を製造する反応は、溶媒中、酸の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、水、アセトン、THF、ジオキサン等が挙げられる。酸としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、*p*-トルエンスルホン酸等が挙げられる。本反応は、-10～80℃、とりわけ0～30℃で好適に進行する。

化合物[14]は、化合物[15]から化合物[17]を経て製造することもできる。

化合物[15]と化合物[16]から化合物[17]を製造する反応は、溶媒中、触媒の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、DMF、トルエン、キシレン等が挙げられる。触媒としては、例えば、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロライド、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム等が挙げられる。本反応は、50～150℃、とりわけ70～90℃で好適に進行する。

化合物[17]から化合物[14]を製造する反応は、上述した、化合物[13]から化合物[14]を製造する反応と同様にして実施することができる。

化合物[14]から化合物[18]および[19]を経て化合物[20]を製造する方法は、上述した、化合物[1]から化合物[2]および[3]を経て化合物[II]を製造する方法と同様にして実施することができる。

化合物[20]と化合物[III]から化合物[21]を製造する反応は、上記[A法]と同様にして実施することができる。

化合物[21]から化合物[22]を製造する反応は、溶媒中、酸化剤を用いて実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、水、メタノール、THF、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン等が挙げられる。酸化剤としては、オキソン（商品名、DuPont社製

)、メタクロロ過安息香酸、過酸化水素等が挙げられる。本反応は、 $-20 \sim 60^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $-10 \sim 30^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

化合物 [22] と化合物 [IV] から化合物 [IX] を製造する反応は、上記 [B法] と同様にして実施することができる。

化合物 [IX] は、化合物 [21] から化合物 [23] を経て製造することもできる。

化合物 [21] と化合物 [IV] から化合物 [23] を製造する反応は、上記 [B法] と同様にして実施することができる。

化合物 [23] から化合物 [IX] を製造する反応は、化合物 [21] から化合物 [22] を製造する反応と同様にして実施することができる。

【0053】

なお、上記の製造において、必要に応じて官能基の保護および脱保護をすることができる。その官能基の保護基としては通常の有機合成化学で使用されるものを使用することができ、その例としては例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis” T. W. Greene, P. M. Wuts, John Wiley and sons 1991等に記載のものが挙げられる。保護基の導入、脱保護の条件としては、例えば、同書記載の方法が挙げられる。

また、上記の製造において、製造される各化合物および各中間体は、通常の方法、例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル溶媒、酢酸エチル等のエステル溶媒、トルエン等の芳香族溶媒、アセトン等のケトン溶媒、ヘキサン等の炭化水素溶媒、水等またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。また、本発明の化合物 [I]、[Ia] および [Ib] は常法に従って薬学上許容される塩にすることができ、その後再結晶等を行うこともできる。

【0054】

【実施例】

以下、実施例をもって本発明をさらに詳しく説明するが、これらの実施例は本発明を制限するものではない。

本明細書において使用される下記略号は、それぞれ下記の通りの意味を表す。

Me : メチル

Et : エチル

THF : テトラヒドロフラン

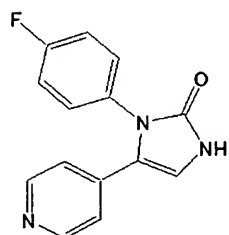
DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

t- : tert-

【0055】

実施例 1

1-(4-フルオロフェニル)-5-(ピリジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン

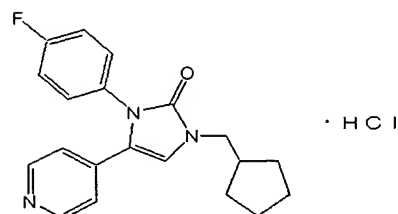


2, 2-ジエトキシ-2-ピリジン-4-イルエチルアミン (参考例 2 で得られる化合物) 3.00 g を THF 30 ml に溶かした溶液を水冷し、4-フルオロフェニルイソシアナート 1.97 g を滴下した。滴下後、反応液を減圧濃縮し、得られる残留物に濃塩酸 30 ml を加えて室温にて終夜攪拌した。氷冷した 2 N NaOH 水溶液 180 ml に反応液を加えて中和し、析出晶を濾取後、水およびエーテルで洗浄した。60℃にて通風乾燥し、標記化合物 3.10 g を無色結晶として得た。融点: 261℃ (分解)。

【0056】

実施例 2

1-シクロペンチルメチル-3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン・塩酸塩

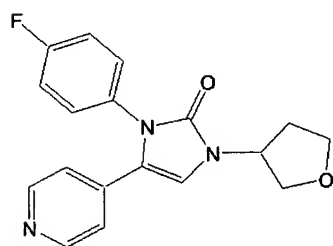


1-(4-フルオロフェニル)-5-(ピリジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン (実施例 1 の化合物) 128 mg、シクロペンチルメタノール 61 μ l、トリフェニルホスフィン 197 mg、アゾジカルボン酸ジエチル 295 μ l を塩化メチレン 2.5 ml に溶かし、室温にて 24 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 酢酸エチル = 19:1) によって精製し、得られる化合物を塩酸で処理し、標記化合物 75 mg を粉末として得た。

【0057】

実施例 3

1-(オキシラン-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン

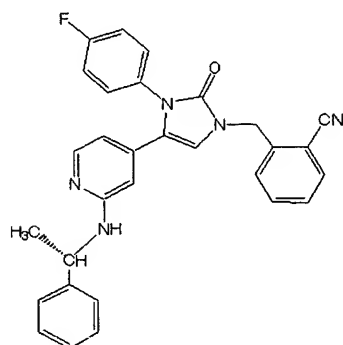


対応原料化合物を、実施例 2 と同様に処理することにより、標記化合物を得た。融点: 132-134 °C。

【0058】

実施例 4

1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-[(2-(1-(S)-フェニルエチルアミノ)ピリジン-4-イル)]-4-イミダゾリン-2-オン



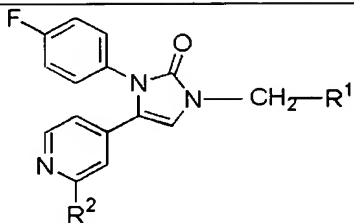
4-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-シアノベンジル)-4-イミダゾリン-2-オン〔参考例1(6)の化合物〕50mg、(S)-(-)- α -メチルベンジルアミン79 μ l、酢酸パラジウム5.5mg、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル15mg、ナトリウム t-ブトキシド17mgをトルエン1mlに懸濁し、窒素気流下、70℃にて18時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトろ過で除去した。ろ液に6N塩酸水を加え、分液後、水層を重曹水でアルカリとした。クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、標記化合物38mgを無色粉末として得た。

【0059】

実施例5-12

対応原料化合物を、実施例4と同様に処理することにより、表1記載の化合物を得た。

【表 1】

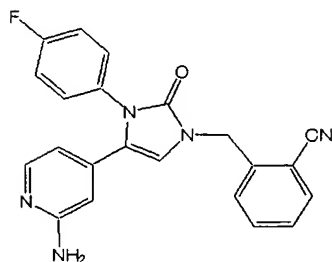
			
実施例	R ¹	R ²	物理恒数等
5	2-シアノフェニル	4-メトキシベンジルアミノ	融点 167°C
6	2-シアノフェニル	2-チエニルメチルアミノ	融点 171°C
7	2-シアノフェニル	(S)-1- <i>t</i> -ブトキシカルボニルエチルアミノ	融点 191-193°C
8	2-シアノフェニル	イソプロピルアミノ	融点 170-171°C
9	2-シアノフェニル	アリルアミノ	融点 163°C
10**	2-メトキシフェニル	2-ピリジルメチルアミノ	融点 248-250°C
11	2-フルオロフェニル	2-(2-ピリジル)エチルアミノ	融点 132-134°C
12**	2-トリフルオロメチルフ エニル	2-(2-ピリジル)エチルアミノ	粉末

** : 2 塩酸塩

【0060】

実施例 13

4 - (2-アミノピリジン-4-イル) - 1 - (2-シアノベンジル) - 3 - (4-フルオロフェニル) - 4-イミダゾリン-2-オン

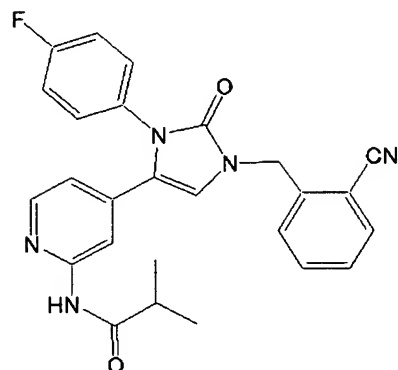


1 - (2 - シアノベンジル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [2 - (4 - メトキシベンジルアミノ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - イミダゾリン - 2 - オン (実施例 5 の化合物) 1. 5 g に 25 % 臭化水素 - 酢酸溶液 3 ml を加え、70℃にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を重曹水でアルカリとした。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 20 : 1) で精製し、標記化合物 572 mg を無色結晶として得た。融点: 182 - 183℃。

【0061】

実施例 14

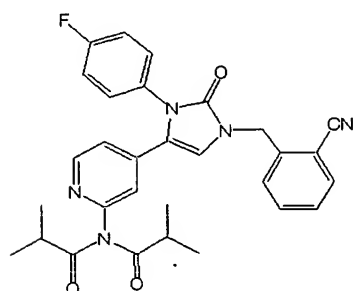
4 - (2 - N - イソブチロイルアミノピリジン - 4 - イル) - 1 - (2 - シアノベンジル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - イミダゾリン - 2 - オン



【0062】

実施例 15

4 - (2 - N, N - ジイソブチロイルアミノピリジン - 4 - イル) - 1 - (2 - シアノベンジル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - イミダゾリン - 2 - オン

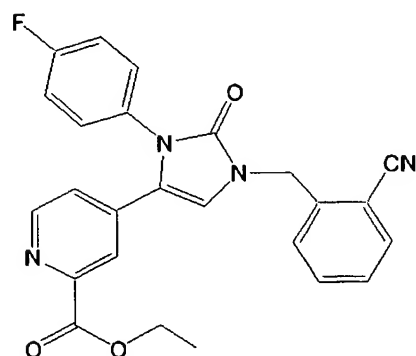


4-(2-アミノピリジン-4-イル)-1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-イミダゾリン-2-オン(実施例13の化合物) 50mgとイソブチロイルクロリド $20\mu\text{l}$ の塩化メチレンの懸濁液を氷冷し、トリエチルアミン $54\mu\text{l}$ を滴下後、室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=20:1)により精製し、標記化合物(実施例14) 22mgを無色結晶として、標記化合物(実施例15) 10mgを無色結晶として、それぞれ得た。融点: 196°C (実施例14)、 $185-187^{\circ}\text{C}$ (実施例15)。

【0063】

実施例16

4-(2-エトキシカルボニルピリジン-4-イル)-1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-イミダゾリン-2-オン

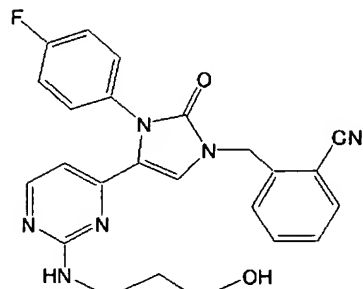


4-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-シアノベンジル)-4-イミダゾリン-2-オン[参考例1(6)の化合物] 1g、酢酸パラジウム 55mg、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン 137mg、酢酸ナトリウム 608mgをエタノール 20mlに懸濁し、一酸化炭素雰囲気下、 80°C にて12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して酢酸エチルに懸濁し、活性炭処理後、ろ過した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)にて精製し、標記化合物 887mgを無色結晶として得た。融点: 164°C 。

【0064】

実施例17

1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-[2-(3-ヒドロキプロピルアミノ)ピリミジン-4-イル]-4-イミダゾリン-2-オン



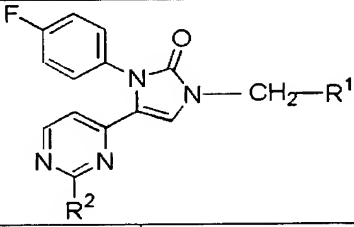
1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メチルスルフィニルピリミジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン(参考例6(2)または参考例7(2)の化合物) 70 mg、3-アミノプロパノール 60.6 mg、ジオキサン 2 ml の混合物を 80℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=19:1)により精製後、エーテルより結晶化して、標記化合物 44.6 mg を得た。融点: 166-167℃。

【0065】

実施例 18-24

対応原料化合物を、実施例 17 と同様に処理することにより、表 2 の化合物を得た。

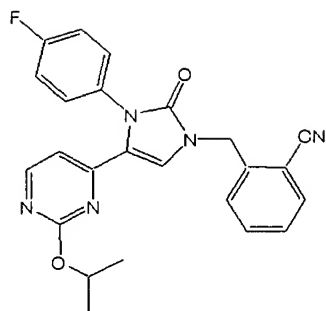
【表 2】

			
実施例	R ¹	R ²	物理恒数等
18	2-シアノフェニル	2-フリルメチルアミノ	融点 174-175°C
19	2-シアノフェニル	3-メトキシプロピルアミノ	融点 168-169°C
20	2-シアノフェニル	イソブチルアミノ	融点 145-146°C
21	2-シアノフェニル	アリルアミノ	融点 189-190°C
22	2-シアノフェニル	4-ヒドロキシブチルアミノ	融点 166-167°C
23	2-メトキシフェニル	イソプロピルアミノ	融点 171-172°C
24	2-フルオロフェニル	イソプロピルアミノ	融点 120-122°C

【0066】

実施例 25

1- (2-シアノベンジル) -3- (4-フルオロフェニル) -4- (2-イソプロポキシピリミジン-4-イル) -4-イミダゾリン-2-オン



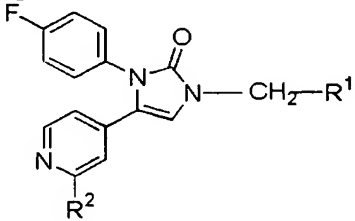
1 - (2 - シアノベンジル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (2 - メチルスルフィニルピリミジン - 4 - イル) - 4 - イミダゾリン - 2 - オン (参考例 6 (2) または参考例 7 (2) の化合物) 100 mg をイソプロパノール 5 ml に懸濁し、水素化ナトリウム 26.3 mg を加えて室温で 5 時間攪拌した。反応液にクエン酸水溶液、重曹水を順次加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 30 : 1) により精製して、標記化合物 68 mg を粉末として得た。

【0067】

実施例 26 ~ 81

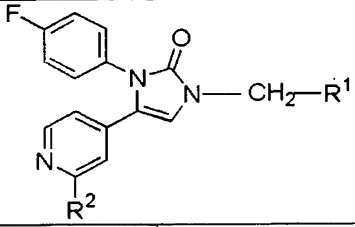
参考例 1 (5) の化合物と対応原料化合物を、実施例 2 または参考例 1 (6) と同様の方法で N - アルキル化し、続いて実施例 4 と同様の方法でアミノ化することによって、表 3 ~ 表 6 に記載の化合物を得た。

【表 3】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
26	2-シアノフェニル	ベンジルアミノ	476
27	2-シアノフェニル	シクロプロピルアミノ	426
28	2-シアノフェニル	2-フリルメチルアミノ	466
29	2-シアノフェニル	2-ピリジルメチルアミノ	477
30	2-シアノフェニル	シクロペンチルアミノ	454
31	2-シアノフェニル	4-クロロベンジルアミノ	510
32	2-シアノフェニル	2-メトキシベンジルアミノ	506
33	2-シアノフェニル	3-メトキシベンジルアミノ	506
34	2-シアノフェニル	3-ピリジルメチルアミノ	477
35	2-シアノフェニル	2-メチルピリジン-4-イルメチルアミノ	491
36	2-シアノフェニル	2-(2-ピリジル)-エチルアミノ	491
37	2-シアノフェニル	(4-メチル-1-ピペラジニル)アミノ	484

【0068】

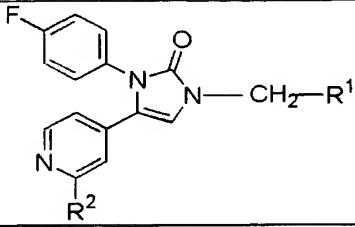
【表 4】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
38	2-シアノフェニル	3-メトキシプロピルアミノ	458
39	2-シアノフェニル	3-プロポキシプロピルアミノ	486
40	2-シアノフェニル	シクロプロピルメチルアミノ	440
41	2-シアノフェニル	3-イソプロポキシプロピルアミノ	486
42	2-フルオロフェニル	2-ピリジルメチルアミノ	470
43**	2-トリフルオロメチルフ ェニル	2-ピリジルメチルアミノ	520
44	2-シアノフェニル	イソブチルアミノ	442
45	2-シアノフェニル	2-エトキシエチルアミノ	458
46	2-トリフルオロメチルフ ェニル	イソプロピルアミノ	471
47	2-フルオロフェニル	イソプロピルアミノ	421
48	2-メトキシフェニル	イソプロピルアミノ	433
49	2-フルオロフェニル	イソブチルアミノ	435
50	2-メトキシフェニル	イソブチルアミノ	447

** : 2 塩酸塩

【0069】

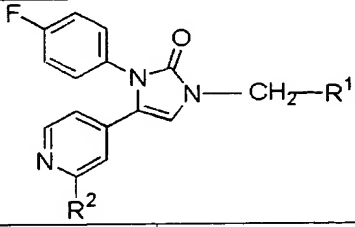
【表 5】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
51	2-シアノフェニル	t-ブチルアミノ	442
52	2-シアノフェニル	4-テトラヒドロピラニルアミノ	470
53	2-シアノフェニル	(S)-1-(2-ピリジル)エチルアミノ	491
54	2-フルオロフェニル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	477
55	4-メトキシフェニル	イソプロピルアミノ	433
56	2-シアノフェニル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	484
57	4-メトキシフェニル	(S)-1-(2-ピリジル)エチルアミノ	495
58	2-フルオロフェニル	4-メトキシベンジルアミノ	499
59	cis-4-メトキシメトキシシクロヘキシル	イソブチルアミノ	483
60	cis-4-メトキシメトキシシクロヘキシル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	524
61	cis-4-メトキシメトキシシクロヘキシル	イソプロピルアミノ	469

*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩

【0070】

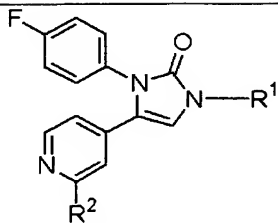
【表 6】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
62	2-フルオロフェニル	(1-メチル-4-ピペリジル)アミノ	476
63	2-フルオロフェニル	(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)アミノ	562
64	2-シアノフェニル	(1-メチル-4-ピペリジル)アミノ	483
65*	シクロペンチル	イソプロピルアミノ	395
66	シクロペンチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	451
67*	4-テトラヒドロピラニル	イソプロピルアミノ	411
68*	4-テトラヒドロピラニル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	467
69	2-メトキシエチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	427

*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩

【0071】

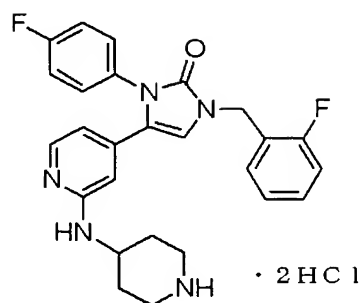
【表 7】

			
実 施 例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
70	メトキシメチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	413
71	メトキシメチル	イソプロピルアミノ	357
72	メチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	383
73*	エチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	397
74	イソプロピル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	411
75**	イソプロピル	trans-4-アミノシクロヘキシルアミノ	410
76*	イソプロピル	trans-4-アセチルアミノ・シクロヘキシルアミノ	452
77*	N-イソプロピルカル バモイルメチル	イソプロピルアミノ	412
78**	イソプロピル	trans-4-ジメチルアミノ・シクロヘキシルアミノ	438
79**	イソプロピル	trans-4-カルバモイルメチルアミノ・シクロヘキ シルアミノ	467

*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩

【0072】

実施例 80

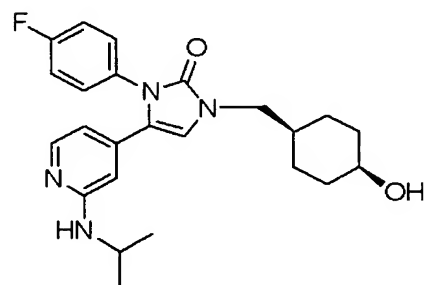


実施例 63 の化合物 146 mg に酢酸エチル 0.2 ml、4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 1.7 ml を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え粉末を濾取して、標題化合物 128 mg を得た。

MS 462 ($[M+H]^+$)

【0073】

実施例 81



実施例 61 の化合物 148 mg をメタノール 2 ml に溶解し濃塩酸 1 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮後、4 N NaOH 水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。乾燥、濃縮後、ジエチルエーテルおよびジイソプロピルエーテルを加えて粉末を濾取して、標記化合物 58 mg を得た。

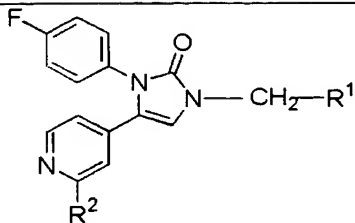
MS 425 ($[M+H]^+$)

【0074】

実施例 82～106

上記実施例 26～79 の化合物またはそれと同様の方法で得られた対応原料化合物を、実施例 80 または実施例 81 と同様に処理することにより、表 8～表 1 の化合物を得た。

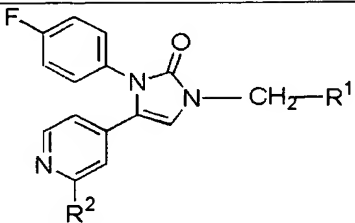
【表 8】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
82**	4-ピペリジル	イソプロピルアミノ	410
83**	2-シアノフェニル	4-ピペリジルアミノ	469
84	cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル	イソブチルアミノ	439
85**	cis-4-アミノシクロヘキシル	イソプロピルアミノ	424
86**	cis-4-アミノシクロヘキシル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	480
87	cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	481
88	cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル	(1-メチル-4-ピペリジル)アミノ	480
89	trans-4-アミノシクロヘキシル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	480

** : 2 塩酸塩

【 0 0 7 5 】

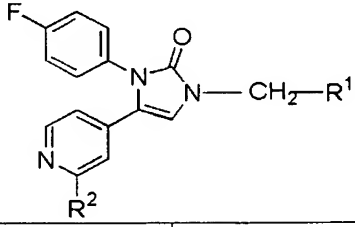
【表 9】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
90**	4-ピペリジル	イソブチルアミノ	424
91**	4-ピペリジル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	466
92**	trans-4-アミノシクロヘキシル	イソブチルアミノ	438
93**	cis-4-アミノシクロヘキシル	イソブチルアミノ	438
94***	cis-4-アミノシクロヘキシル	4-ピペリジルアミノ	465
95**	cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル	4-ピペリジルアミノ	466
96***	trans-4-アミノシクロヘキシル	4-ピペリジルアミノ	465
97**	trans-4-アミノシクロヘキシル	イソプロピルアミノ	424

** : 2 塩酸塩 ; *** : 3 塩酸塩

【0076】

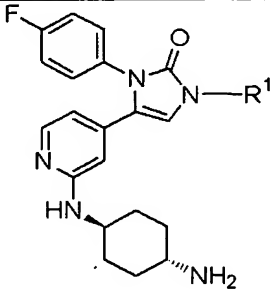
【表 10】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
98**	2-フルオロフェニル	trans-4-アミノシクロヘキシルアミノ	476
99**	2-シアノフェニル	trans-4-アミノシクロヘキシルアミノ	483
100*	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	イソプロピルアミノ	425
101*	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	イソブチルアミノ	439
102*	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	481
103	1-ヒドロキシシクロプロピル	イソプロピルアミノ	383
104*	1-ヒドロキシシクロプロピル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	439

*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩

【0077】

【表 11】

		
実施例	R ¹	MS ([M+H] ⁺)
105	メトキシメチル	412
106**	2-メトキシエチル	426
107**	エチル	396

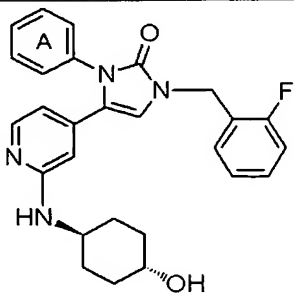
** : 2 塩酸塩

【0078】

実施例 108 ~ 126

参考例 8 の化合物と対応イソシアナートを実施例 1 と同様に反応させて環化し、さらに対応アミンを実施例 4 と同様に反応させることにより、表 12 および表 13 の化合物を得た。

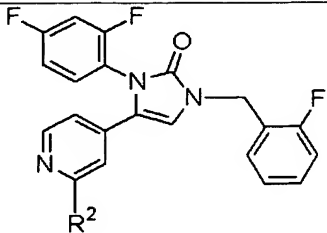
【表 12】

		
実施例	環 A	MS ([M+H] ⁺)
108	フェニル	459
109*	2-フルオロフェニル	477
110*	3-フルオロフェニル	477
111*	3,4-ジフルオロフェニル	495
112*	2,4-ジフルオロフェニル	495
113*	4-クロロフェニル	493
114*	4-メチルフェニル	473
115*	4-メトキシフェニル	489
116*	3-メトキシフェニル	489
117*	4-フルオロベンジル	491
118*	3-トリフルオロメチルフェニル	527
119*	3-クロロフェニル	493
120*	3-メチルフェニル	473
121*	4-フルオロ-3-メトキシフェニル	507
122*	3-ヒドロキシフェニル	475
123*	2-チエニル	465

*: 1 塩酸塩

【0079】

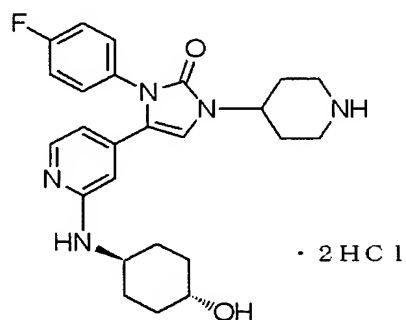
【表 13】

		
実施例	R ²	MS ([M+H] ⁺)
124*	イソプロピルアミノ	439
125*	イソブチルアミノ	453
126**	(1-メチル-4-ピペリジル)アミノ	494

*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩

【0080】

実施例 127



参考例 9 の化合物を実施例 4 と同様にしてアミノ化し、次いで実施例 80 と同様にして処理することにより、標題化合物を得た。

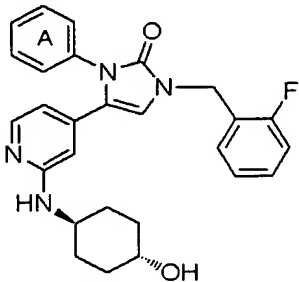
MS 452 ([M+H]⁺)

【0081】

実施例 128 ~ 141

参考例 8 または参考例 10 の化合物と対応原料化合物とを実施例 4 と同様にしてアミノ化し、次いで実施例 1 と同様にして対応イソシアナートと処理して環化することにより、表 14 および表 15 の化合物を得た。

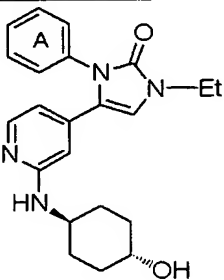
【表 14】

		
実施例	環 A	MS ([M+H] ⁺)
128*	3-アミノ-4-フルオロフェニル	492
129*	3-アミノフェニル	474
130*	3-ヒドロキシメチルフェニル	489
131*	2-アミノフェニル	474
132*	2-ニトロフェニル	504
133*	4-フルオロ-2-ニトロフェニル	522
134*	2-シアノフェニル	484
135*	3,5-ジフルオロフェニル	495
136*	2-カルバモイルフェニル	502

*: 1 塩酸塩

【0082】

【表 15】

		
実施例	環 A	MS ([M+H] ⁺)
137*	3-クロロフェニル	413
138*	3-メチルフェニル	393
139*	3,4-ジフルオロフェニル	415
140*	4-クロロフェニル	413
141*	2-シアノフェニル	404

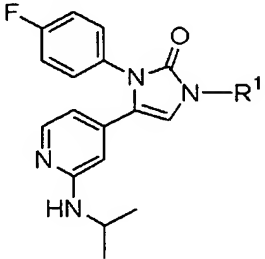
*: 1 塩酸塩

【0083】

実施例 142～156

参考例 11 の化合物と対応原料化合物を参考例 8 と同様にして N-アルキル化し、次いで実施例 1 と同様にして対応イソシアナートと処理して環化することにより、表 16 および表 17 の化合物を得た。

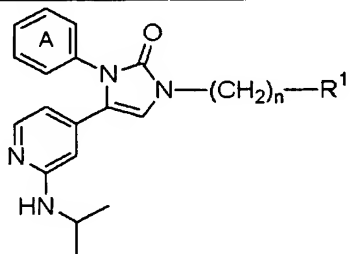
【表 16】

		
実施例	R ¹	MS ([M+H] ⁺)
142*	4-テトラヒドロピラニル	397
143**	1-メチル-4-ピペリジル	410
144*	シクロヘキシル	395
145*	シクロペンチル	381
146*	シクロブチル	367
147*	4-ピペリジル	396

*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩

【0084】

【表 17】

				
実施例	環A	n	R ¹	MS ([M+H] ⁺)
148*	フェニル	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	407
149*	3-フルオロフェニル	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	425
150*	3-クロロフェニル	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	441
151*	3-メチルフェニル	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	421
152*	3-メトキシフェニル	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	437
153*	2,4-ジフルオロフェニル	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	443
154*	3,4-ジフルオロフェニル	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	443
155*	4-クロロフェニル	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	441
156*	2-カルバモイルフェニル	0	イソプロピル	380

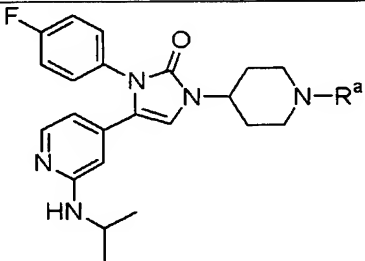
*: 1 塩酸塩

【0085】

実施例 157 ~ 161

実施例 147 の化合物を用いて、実施例 14 と同様に対応原料化合物と反応してアシル化することで、表 18 の実施例 157 および 158 の化合物を得た。また、実施例 147 の化合物を用いて、参考例 10 と同様に対応原料化合物と反応して N-アルキル化することで、表 18 の他の化合物を得た。なお、実施例 160 の化合物の合成では、対応原料化合物としてプロモ酢酸 t-ブチルを用い、反応後、実施例 80 と同様の条件でエステルを加水分解した。

【表 18】

		
実施例	R ^a	MS ([M+H] ⁺)
157*	アセチル	438
158*	エトキシカルボニル	468
159**	カルバモイルメチル	453
160**	カルボキシメチル	454
161**	N-メチルカルバモイルメチル	467

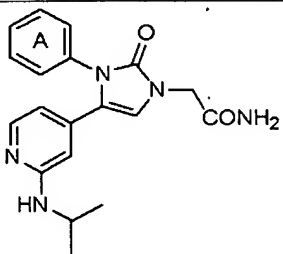
*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩

【0086】

実施例 162 ~ 168

参考例 11 の化合物を用いて、参考例 10 と同様に対応原料化合物と反応して N-アルキル化し、続いて実施例 1 と同様にして環化することで、表 19 の化合物を得た。

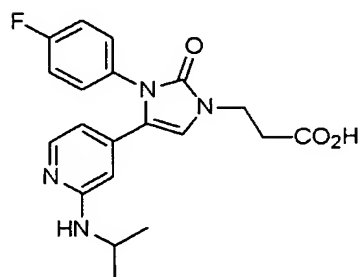
【表 19】

		
実施例	環 A	MS ([M+H] ⁺)
162*	3-フルオロフェニル	370
163*	3-クロロフェニル	386
164*	3-メチルフェニル	366
165*	3-トリフルオロメチルフェニル	420
166*	フェニル	352
167*	2,4-ジフルオロフェニル	388
168*	4-クロロフェニル	386

*: 1 塩酸塩

【0087】

実施例 169

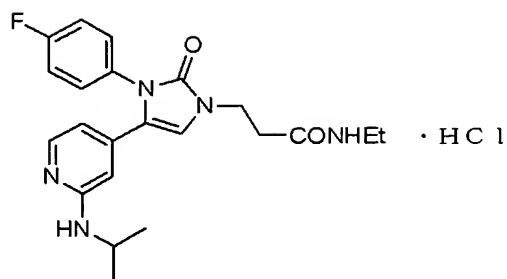


参考例 12 の化合物 2. 12 g を実施例 1 と同様にして環化し、同時に t-ブチルエステルを加水分解することで、標題化合物 1. 28 g を得た。

MS 385 ([M+H]⁺)

【0088】

実施例 170



(1) 実施例 169 の化合物 100 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 48 mg、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 60 mg、塩化メチレン 1 ml の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液に 2 N エチルアミン-THF 溶液 1 ml を加え室温で終夜攪拌した。反応液を水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られる残渣にジエチルエーテルを加えて無色結晶を濾取した。

(2) (1) で得られた化合物をクロロホルム-メタノールの混合溶媒 2 ml に溶かし、4 N 塩酸-酢酸エチル 0.2 ml を加えた後、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加えて濾取することにより、標題化合物 75 mg を得た。

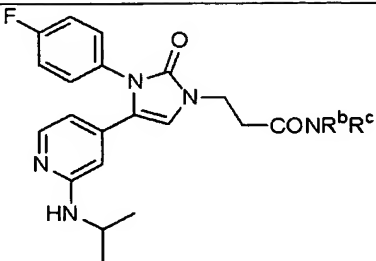
MS 412 ($[M+H]^+$)

【0089】

実施例 171 ~ 173

実施例 169 の化合物を実施例 170 と同様にして対応アミンと反応させることで、表 20 の化合物を得た。

【表 20】

		
実施例	NR ^b R ^c	MS ([M+H] ⁺)
171*	アミノ	384
172*	メチルアミノ	398
173*	ジメチルアミノ	412

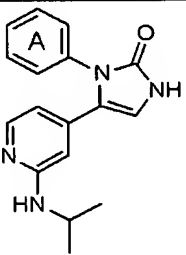
*: 1 塩酸塩

【0090】

実施例 174 ~ 178

参考例 11 の化合物を実施例 1 と同様に対応イソシアナートと反応させることによって、表 21 の化合物を得た。

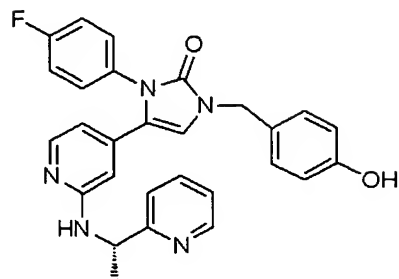
【表 21】

		
実施例	環 A	MS ([M+H] ⁺)
174*	3,4-ジフルオロフェニル	331
175*	4-メトキシフェニル	325
176*	3-トリフルオロメチルフェニル	363
177*	3-クロロフェニル	329
178*	3-メチルフェニル	309

*: 1 塩酸塩

【0091】

実施例 179

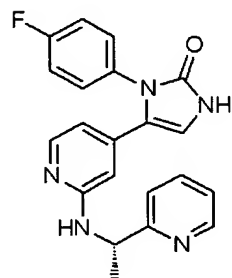


実施例 57 の化合物 490 mg を 25% HBr-酢酸溶液 5 ml に加え、70℃にて15時間加熱撈拌した。反応液を冷却後、重曹水を加えて中和し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色粉末として標題化合物 237 mg を得た。

MS 482 ($[M+H]^+$)

【0092】

実施例 180



実施例 179 の化合物 200 mg に 25% HBr-酢酸溶液 2 ml を加え、80℃にて3日間加熱撈拌した。反応液を冷却後、重曹水を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色粉末として標題化合物 71 mg を得た。

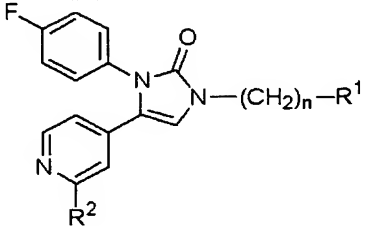
MS 376 ($[M+H]^+$)

【0093】

実施例 181 ~ 183

実施例 55 の化合物を用いて、実施例 179 および実施例 180 と同様にして反応することで、表 22 の実施例 181 および実施例 182 の化合物を得た。また、実施例 55 と同様にして、イソブチルアミノ基を有する対応化合物を合成し、続いて実施例 180 と同様にして反応することで、実施例 183 の化合物を得た。

【表 22】

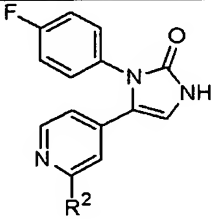
				
実施例	R ¹	n	R ²	MS ([M+H] ⁺)
181	4-ヒドロキシフェニル	1	イソプロピルアミノ	419
182	水素原子	0	イソプロピルアミノ	313
183	水素原子	0	イソブチルアミノ	327

【0094】

実施例 184 および 185

実施例 70 の化合物または実施例 105 の化合物を用いて、実施例 179 と同様の条件（HBr-酢酸の代わりに濃塩酸を使用した）で反応することで、表 23 の化合物を得た。

【表 2 3】

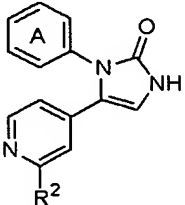
		
実施例	R ²	MS ([M+H] ⁺)
184	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	369
185	trans-4-アミノシクロヘキシルアミノ	368

【0 0 9 5】

実施例 1 8 6 ~ 1 9 7

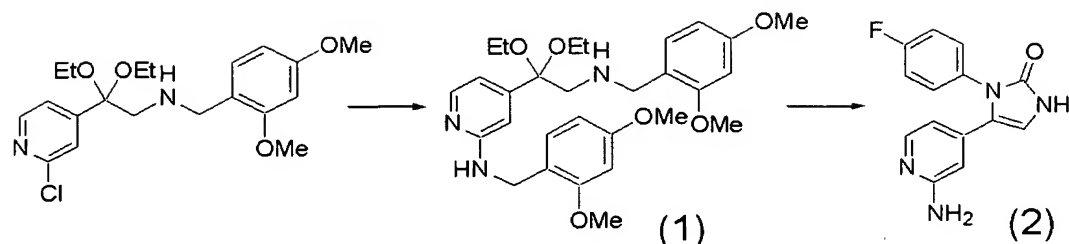
参考例 1 3 の化合物を実施例 4 と同様にしてアミノ化し、次いで実施例 1 と同様に対応イソシアナートと反応させ、必要に応じて常法に従ってアセチル化することによって、表 2 4 の化合物を得た。

【表 24】

			
実施例	環 A	R ²	MS ([M+H] ⁺)
186	3-フルオロフェニル	イソブチルアミノ	327
187	3-フルオロフェニル	イソプロピルアミノ	313
188	2,4-ジフルオロフェニル	イソプロピルアミノ	331
189	2-フルオロフェニル	イソプロピルアミノ	313
190	2,4-ジフルオロフェニル	イソブチアミノ	345
191	3-メトキシフェニル	イソプロピルアミノ	325
192	フェニル	イソプロピルアミノ	295
193	2-フルオロフェニル	trans-4-アセトキシシクロヘキシルアミノ	411
194	3-フルオロフェニル	trans-4-アセトキシシクロヘキシルアミノ	411
195	2,4-ジフルオロフェニル	trans-4-アセトキシシクロヘキシルアミノ	429
196	フェニル	trans-4-アセトキシシクロヘキシルアミノ	393
197	3-メトキシフェニル	trans-4-アセトキシシクロヘキシルアミノ	423

【0096】

実施例 198



参考例 13 の化合物 6. 30 g を実施例 4 と同様にして 2, 4-ジメトキシベンジルアミンと反応させることで、化合物 (1) を得た。次いで、化合物 (1) を実施例 1 と同様に処理することにより、化合物 (2) 744 mg を得た。

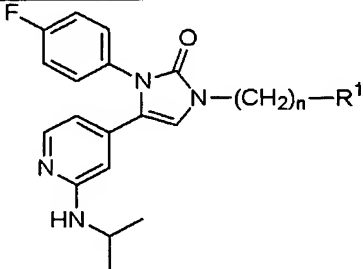
MS 271 ($[M+H]^+$)

【0097】

実施例 199 ~ 219

実施例 182、実施例 192、実施例 189、実施例 187 または実施例 188 の化合物を、参考例 1 (6) と同様にして対応ハライドと反応させてアルキル化することで、表 25 および表 26 の化合物を得た。なお、実施例 211 の化合物はアミノ基を *t*-ブトキシカルボニルで保護して反応し、実施例 80 と同様にして脱保護することで合成した。また、実施例 214 の化合物は、実施例 213 の化合物を実施例 81 と同様にしてメトキシメチル基を脱離させることで合成した。

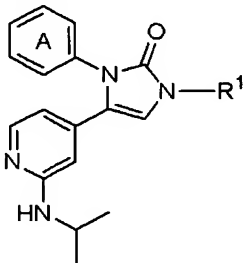
【表 25】

			
実施例	n	R ¹	MS ([M+H] ⁺)
199*	0	メチル	327
200	0	3-ヒドロキシプロピル	371
201	0	ブチル	369
202*	0	2-メトキシエチル	371
203*	0	カルバモイルメチル	370
204	0	エチル	341
205*	0	イソプロピル	355
206*	1	シクロブチル	381
207*	0	イソブチル	369
208*	0	シアノメチル	352
209*	0	イソペンチル	383
210*	1	シクロプロピル	367
211**	0	3-アミノプロピル	370
212*	0	プロピル	355
213	0	2-メトキシメトキシエチル	401
214*	0	2-ヒドロキシエチル	357
215*	0	1-カルバモイルエチル	384

*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩

【0098】

【表 26】

			
実施例	環 A	R ¹	MS ([M+H] ⁺)
216	フェニル	エチル	323
217	2-フルオロフェニル	エチル	341
218	3-フルオロフェニル	エチル	341
219*	2,4-ジフルオロフェニル	エチル	359
220	フェニル	メトキシメチル	339
221	2,4-ジフルオロフェニル	メトキシメチル	375

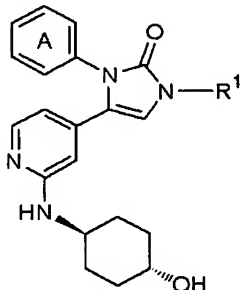
*: 1 塩酸塩

【0099】

実施例 222～225

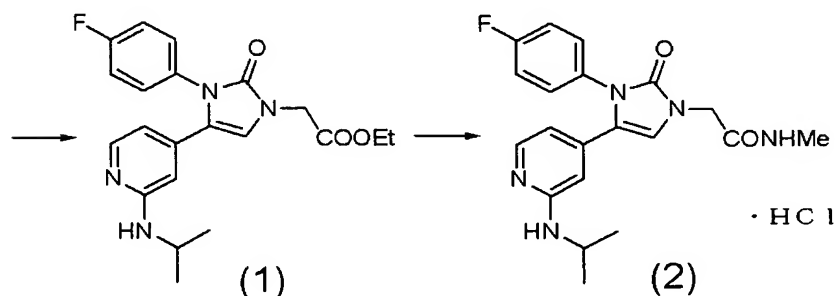
実施例 192 と同様にして得られる対応原料化合物を、参考例 1 (6) と同様にして対応ハライドと反応させてアルキル化することで、表 27 の化合物を得た。

【表 27】

			
実施例	環 A	R ¹	MS ([M+H] ⁺)
222	3-フルオロフェニル	エチル	397
223	2,4-ジフルオロフェニル	エチル	415
224	3-メトキシフェニル	エチル	409
225	2,4-ジフルオロフェニル	メトキシメチル	431

【0100】

実施例 226

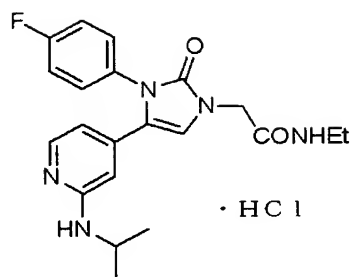


実施例 182 の化合物を、参考例 1 (6) と同様にして対応ハライドと反応させてアルキル化することで化合物 (1) を合成した。化合物 (1) 226 mg、1 N NaOH 水溶液 1.1 ml、エタノール 1.1 ml の混合物を室温にて 3 時間攪拌した。1 N 塩酸で中和し、析出した結晶を濾取することにより、対応するカルボン酸 184 mg を得た。このうちの 148 mg を実施例 170 と同様にしてメチルアミンと反応させることにより、化合物 (2) 96 mg を得た。

MS 384 ([M+H]⁺)

【0101】

実施例 227



実施例 226 (1) の化合物を、実施例 226 (2) と同様にしてエチルアミンと反応させることで、標題化合物を得た。

MS 398 ($[M+H]^+$)

【0102】

実施例 228、実施例 229

参考例 1 (5) の化合物を参考例 1 (6) と同様にして対応化合物と反応させ、続いて実施例 5 および実施例 13 と同様に処理することにより、表 28 の化合物を得た。なお、実施例 229 の化合物は、4-メトキシベンジルの代わりに 2,4-ジメトキシベンジルを用い、濃塩酸/THF (70℃) で脱保護することで合成した。

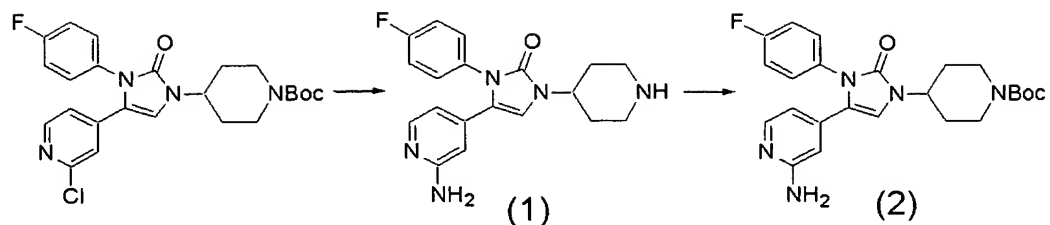
【表 28】

実施例	n	R ¹	MS ($[M+H]^+$)
228	1	2-フルオロフェニル	379
229	0	イソプロピル	313

*: 1 塩酸塩

【0103】

実施例 230



参考例 9 の化合物 1. 5 g を、実施例 229 と同様に 2, 4-ジメトキシベンジルアミンと反応し、脱保護することで、化合物 (1) 707 mg を得た。この化合物 (1) 707 mg を THF 7 ml に溶かし、Boc₂O 410 mg を加えて室温で 30 分間攪拌した。減圧濃縮後、ジエチルエーテルを加えて濾取することにより、化合物 (2) 770 mg を無色結晶として得た。

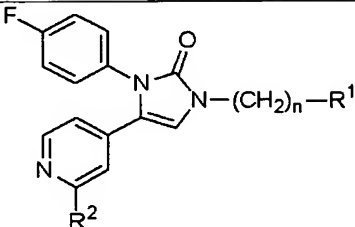
MS 454 ([M+H]⁺)

【0104】

実施例 231 ~ 242

実施例 13、実施例 228 ~ 230 の化合物を用い、実施例 14 と同様に酸ハライドと反応させ、必要に応じて実施例 80 と同様に t-ブトキシカルボニルを脱離させることで、表 29 の化合物を得た。

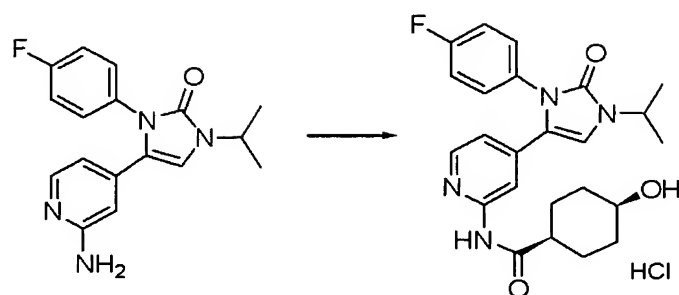
【表 29】

				
実施例	n	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
231	1	2-シアノフェニル	アセチルアミノ	428
232	1	2-シアノフェニル	2-ピリジルカルボニルアミノ	491
233	1	2-フルオロフェニル	アセチルアミノ	421
234	1	2-フルオロフェニル	プロピオニルアミノ	435
235	1	2-フルオロフェニル	イソブチルアミノ	449
236	1	2-フルオロフェニル	メトキシカルボニルアセチルアミノ	479
237	1	2-フルオロフェニル	3-メトキシプロピオニルアミノ	465
238	1	2-フルオロフェニル	シクロプロピルカルボニルアミノ	447
239*	0	イソプロピル	シクロプロピルカルボニルアミノ	381
240*	0	イソプロピル	シクロペンチルカルボニルアミノ	409
241**	0	4-ピペリジル	イソブチルアミノ	424
242**	0	4-ピペリジル	シクロプロピルカルボニルアミノ	422

*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩

【0105】

実施例 243



Cis-4-(tert-butoxycarbonyl)cyclohexanecarboxylic acid 4.5 g をアセトニトリル 45 ml に溶かし、N, N'-carbonyldiimidazole 3.73 g を加え、室温にて 1 時間攪拌した。実施例 229 の化合物 4.07 g およびアセトニトリル 45 ml を加え、4 日間加熱還流した。反応液に水および重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物にメタノール 50 ml を加えて 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製しアミド体を得た。本化合物を実施例 81 と同様に処理することにより、標記化合物 5.26 g を得た。

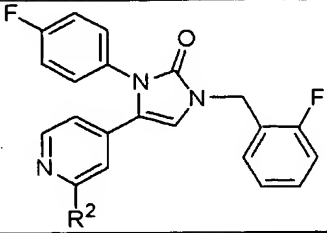
MS 439 ($[M+H]^+$)

【0106】

実施例 244 ~ 263

実施例 228 ~ 230 の化合物を用い、実施例 243 と同様に対応カルボン酸と反応させ、必要に応じて実施例 80 と同様に tert-butoxycarbonyl を脱離させることで、表 30 および表 31 の化合物を得た。

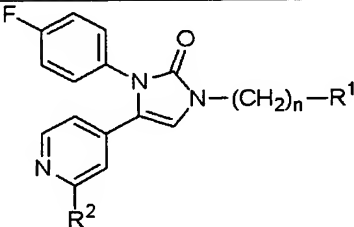
【表 30】

		
実施例	R ²	MS ([M+H] ⁺)
244	(アセチルアミノ)アセチルアミノ	478
245**	(S)-2-アミノ-プロピオニルアミノ	450
246**	(S)-2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ	464
247**	(S)-2-アミノ-3-メトキシ-プロピオニルアミノ	480
248**	3-アミノ-プロピオニルアミノ	450
249**	(S)-2-ピロリジニルカルボニルアミノ	476
250**	Cis-4-アミノ-シクロヘキシルカルボニルアミノ	504
251**	4-ピペリジルカルボニルアミノ	490
252	3-アセチルアミノ-プロピオニルアミノ	492
253	(1-アセチル-4-ピペリジル)カルボニルアミノ	532

** : 2 塩酸塩

【0107】

【表 31】

				
実施例	n	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
254	1	2-フルオロフェニル	(S)-5-オキソピロリジン-2-イルカルボニルアミノ	490
255*	1	2-フルオロフェニル	cis-4-ヒドロキシ-シクロヘキシルカルボニルアミノ	505
256	1	2-フルオロフェニル	cis-4-アセチルアミノ-シクロヘキシルカルボニルアミノ	546
257	1	2-フルオロフェニル	(S)-1-アセチルピロリジン-2-イルカルボニルアミノ	518
258**	1	2-フルオロフェニル	trans-4-アミノ-シクロヘキシルカルボニルアミノ	504
259*	1	2-フルオロフェニル	trans-4-ヒドロキシ-シクロヘキシルカルボニルアミノ	505
260*	0	イソプロピル	(S)-5-オキソピロリジン-2-イルカルボニルアミノ	424
261**	0	イソプロピル	cis-4-アミノ-シクロヘキシルカルボニルアミノ	438
262**	0	4-ピペリジル	trans-4-ヒドロキシ-シクロヘキシルカルボニルアミノ	480
263**	0	4-ピペリジル	cis-4-ヒドロキシ-シクロヘキシルカルボニルアミノ	480

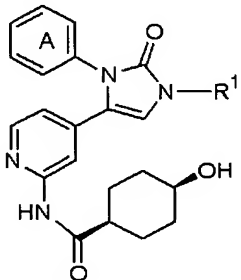
*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩

【0108】

実施例 264 ~ 267

参考例 14 および参考例 15 の化合物を用い、実施例 1 と同様にして対応イソシアナートと反応させ、続いて、実施例 243 と同様にして対応カルボン酸と反応させることで、表 32 の化合物を得た。

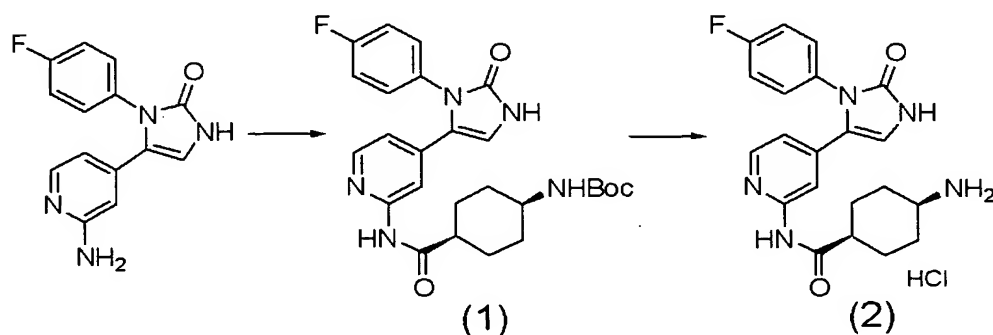
【表 32】

			
実施例	環 A	R ¹	MS ([M+H] ⁺)
264*	3-クロロフェニル	イソプロピル	455
265*	3-メチルフェニル	イソプロピル	435
266*	3-クロロフェニル	エチル	441
267*	3-メチルフェニル	エチル	421

*: 1 塩酸塩

【0109】

実施例 268



Cis-4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸 540 mg および N, N'-カルボニルジイミダゾール 396 mg をアセトニトリル 5 ml に溶かし、室温にて 1 時間攪拌した。ついでこの反応液に実施例 198 の化

化合物 200 mg およびアセトニトリル 5 ml を加え、2 日間加熱還流した。反応液に重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をメタノール 5 ml に溶かし、炭酸カリウム 102 mg を加えた。クロロホルムで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色粉末として化合物 (1) 255 mg を得た。

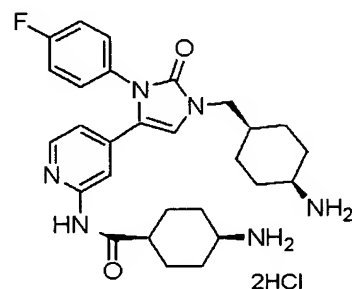
MS 496 ($[M+H]^+$)

化合物 (1) 50 mg をメタノールとクロロホルムの混合溶媒に溶かし、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 0.5 ml を加え室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧留去し、黄色粉末として化合物 (2) 46 mg を得た。

MS 396 ($[M+H]^+$)

【0110】

実施例 269

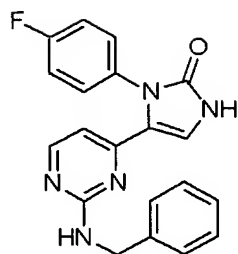


実施例 268 の化合物 (1) 100 mg を塩化メチレン 5 ml に溶かし、これにジエチルアゾジカルボキシレート (40% トルエン溶液) 132 mg、トリフェニルホスフィン 79 mg および (4-ヒドロキシメチルシクロヘキシル) カルバミン酸 t-ブチル 55 mg を加え、室温にて 21 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、メタノール 1 ml に溶かし、4 N 塩酸-ジオキササン 1 ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、黄色粉末として標記化合物 118 mg を得た。

MS 507 ($[M+H]^+$)

【0111】

実施例 270



参考例 7 (1) の化合物を、実施例 17 と同様にしてベンジルアミンと反応させることで、標題化合物を得た。

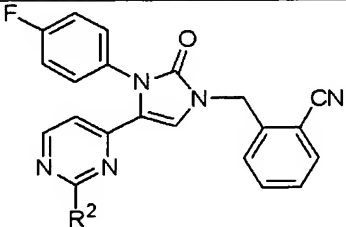
MS 362 ($[M+H]^+$)

【0112】

実施例 271 ~ 336

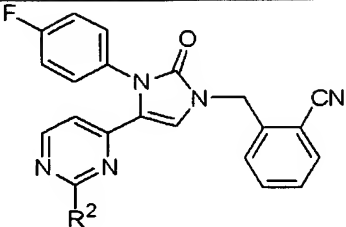
参考例 5 (4) の化合物を、実施例 2 または参考例 1 (6) と同様に反応し、参考例 6 (2) と同様にしてメタクロロ過安息香酸で酸化し、続いて実施例 17 と同様にして対応アミンと反応させ、さらに必要に応じて実施例 80 または実施例 81 と同様に *t*-ブトキシカルボニルまたはメトキシメチルを脱離させることで、表 33 ~ 表 39 の化合物を得た。

【表 3 3】

		
実施例	R ²	MS ([M+H] ⁺)
271	ベンジルアミノ	477
272	2-メトキシエチルアミノ	445
273	シクロプロピルアミノ	427
274	ブチルアミノ	443
275	イソプロピルアミノ	429
276	エチルアミノ	415
277	シクロプロピルメチルアミノ	441
278	Trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	485
279	(S)-1-ヒドロキシメチル・エチルアミノ	445
280	(S)-1-ヒドロキシメチル・プロピルアミノ	459

【0 1 1 3】

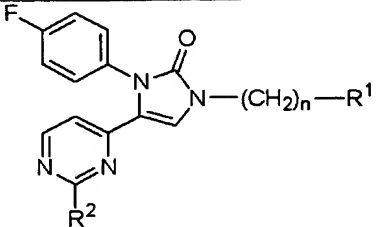
【表 3 4】

		
実施例	R ²	MS ([M+H] ⁺)
281	(S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピルアミノ	473
282	(R)-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ	445
283*	1-メチル-4-ピペリジルアミノ	484
284	1-ベンジル-4-ピペリジルアミノ	560
285	1-エトキシカルボニル-4-ピペリジルアミノ	542
286	1-ヒドロキシメチル-シクロペンチルアミノ	485
287	1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルアミノ	570
288**	4-ピペリジルアミノ	470
289	4-メトキシベンジルアミノ	507
290**	trans-4-アミノシクロヘキシルアミノ	484

*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩

【0114】

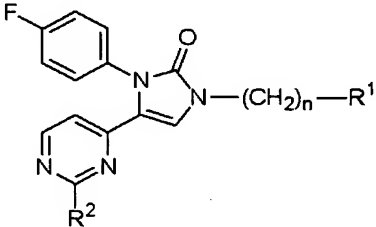
【表 35】

				
実施例	n	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
291	1	2-フルオロフェニル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	478
292	1	2-メトキシフェニル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	490
293**	1	4-ピペリジル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	467
294**	1	4-ピペリジル	イソプロピルアミノ	411
295	1	2-フルオロフェニル	イソブチルアミノ	436
296**	1	4-ピペリジル	イソブチルアミノ	425
297**	1	2-フルオロフェニル	4-ピペリジルアミノ	463
298*	0	メチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	384
299**	0	メチル	trans-4-アミノシクロヘキシルアミノ	383
300*	0	エチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	398

*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩

【0115】

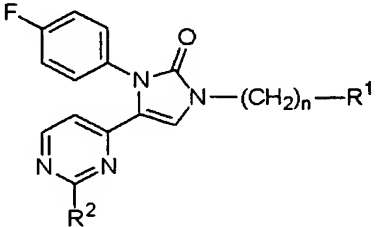
【表 36】

				
実施例	n	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
301*	0	エチル	イソブチルアミノ	356
302*	0	イソプロピル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	412
303**	0	イソプロピル	trans-4-アミノシクロヘキシルアミノ	411
304**	0	エチル	trans-4-アミノシクロヘキシルアミノ	397
305*	1	cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル	イソプロピルアミノ	426
306*	1	cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル	イソブチルアミノ	440
307*	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	イソプロピルアミノ	426
308*	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	イソブチルアミノ	440
309**	1	cis-4-アミノシクロヘキシル	イソプロピルアミノ	425
310**	1	cis-4-アミノシクロヘキシル	イソブチルアミノ	439

*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩

【0116】

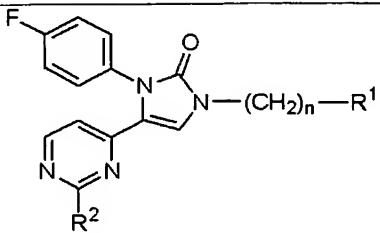
【表 37】

				
実施例	n	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
311**	1	cis-4-アミノシクロヘキシル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	481
312*	0	エチル	trans-4-アセチルアミノ-シクロヘキシルアミノ	439
313*	0	イソプロピル	trans-4-アセチルアミノ-シクロヘキシルアミノ	453
314***	1	cis-4-アミノシクロヘキシル	trans-4-アミノシクロヘキシルアミノ	480
315**	1	trans-4-アミノシクロヘキシル	イソプロピルアミノ	425
316**	1	trans-4-アミノシクロヘキシル	イソブチルアミノ	439
317**	1	trans-4-アミノシクロヘキシル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	481
318***	1	trans-4-アミノシクロヘキシル	trans-4-アミノシクロヘキシルアミノ	480
319*	1	cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	482
320*	0	イソブチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	426

*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩; ***: 3 塩酸塩

【0117】

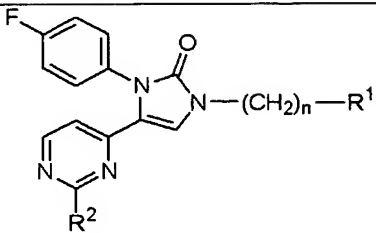
【表 38】

				
実施例	n	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
321*	0	プロピル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	412
322*	0	ブチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	426
323*	0	シアノメチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	409
324*	0	2-メトキシエチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	428
325*	0	3-ヒドロキシプロピル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	428
326*	1	シクロプロピル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	424
327*	1	シクロブチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	438
328*	0	エチル	4-テトラヒドロピラニルアミノ	384

*: 1 塩酸塩

【0118】

【表 39】

				
実施例	n	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
329*	0	エチル	(S)-1-ヒドロキシメチルエチルアミノ	358
330*	0	エチル	2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチルアミノ	372
331*	0	エチル	1-ヒドロキシメチル-シクロペンチルアミノ	398
332*	0	エチル	3-メトキシプロピルアミノ	372
333	0	イソプロピル	2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチルアミノ	386
334	0	イソプロピル	1-ヒドロキシメチル-シクロペンチルアミノ	412
335	0	エチル	cis-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	398
336	0	イソプロピル	cis-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	412

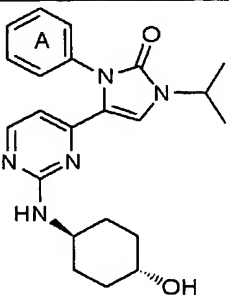
*: 1 塩酸塩

【0119】

実施例 337～343

参考例 16 の化合物を、実施例 1 と同様にして対応イソシアナートと反応させ、参考例 6 (2) と同様にしてメタクロロ過安息香酸で酸化し、続いて実施例 17 と同様にして対応アミンと反応させることで、表 40 の化合物を得た。

【表 40】

		
実施例	環 A	MS ([M+H] ⁺)
337*	3-フルオロフェニル	412
338*	3-メチルフェニル	408
339*	フェニル	394
340*	3-クロロフェニル	428
341*	4-クロロフェニル	428
342*	2,4-ジフルオロフェニル	430
343*	3-メトキシフェニル	424

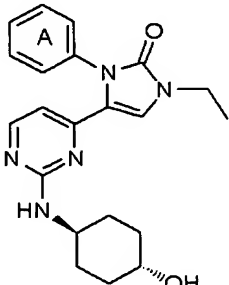
* : 1 塩酸塩

【0120】

実施例 344 ~ 349

参考例 17 (3) の化合物を、実施例 1 と同様にして対応イソシアナートと反応させることで、表 41 の化合物を得た。

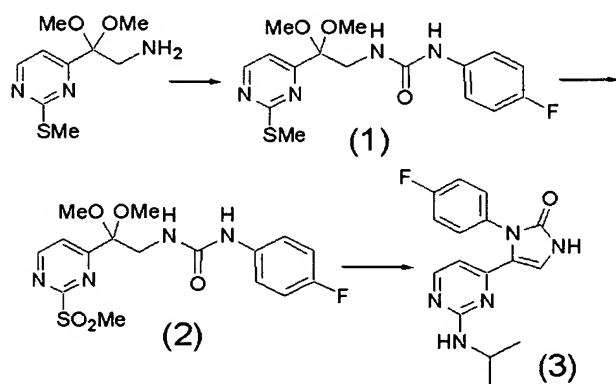
【表 4 1】

		
実施例	環 A	MS ([M+H] ⁺)
344*	3-クロロフェニル	414
345*	3-メチルフェニル	394
346*	3-トリフルオロメチルフェニル	448
347*	4-クロロフェニル	414
348*	フェニル	380
349*	3-フルオロフェニル	398

*: 1 塩酸塩

【0121】

実施例 350



(1) 参考例 5 (3) の化合物 52.0 g のジエチルエーテル 300 ml 溶液に 4-フルオロフェニルイソシアネート 30.2 g のジエチルエーテル 100 ml 溶液を氷冷下滴下し、室温にて 30 分間攪拌した。減圧濃縮後、ジイソプロピルエーテルを加えて濾取し、化合物 (1) 75.0 g を無色結晶として得た。

(2) 化合物(1) 30.0 g をクロロホルムに溶解し、氷冷下、m-クロロ過安息香酸 46.4 g を加え室温にて2時間攪拌した。減圧濃縮後、ジエチルエーテルを加えて濾取し、化合物(2) 30.8 g を無色結晶として得た。

(3) 化合物(2) 20.0 g と対応原料化合物を実施例17と同様に処理することにより得られる化合物に濃塩酸 100 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルを加えて攪拌した後、析出晶を濾取し、標記化合物 12.4 g を無色結晶として得た。

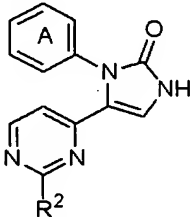
MS 314 ($[M+H]^+$)

【0122】

実施例 351～354

参考例5(3)の化合物と対応原料化合物を、実施例350と同様にして処理することで、表42の化合物を得た。

【表42】

			
実施例	環A	R ²	MS ($[M+H]^+$)
351	4-フルオロフェニル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	370
352*	4-フルオロフェニル	イソブチルアミノ	328
353	2,4-ジフルオロフェニル	イソプロピルアミノ	332
354	フェニル	イソプロピルアミノ	296

*: 1 塩酸塩

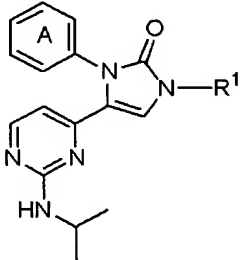
【0123】

実施例 355～367

実施例350、実施例353もしくは実施例354の化合物または実施例35

0と同様にして製造された化合物を用いて、参考例1(6)と同様にして処理することで、表43の化合物を得た。

【表43】

			
実施例	環A	R ¹	MS ([M+H] ⁺)
355*	4-フルオロフェニル	メチル	328
356*	4-フルオロフェニル	エチル	342
357*	4-フルオロフェニル	メトキシメチル	358
358	2,4-ジフルオロフェニル	エチル	360
359	フェニル	エチル	324
360	4-クロロフェニル	エチル	358
361	3-フルオロフェニル	エチル	342
362	3-メトキシフェニル	エチル	354
363	2,4-ジフルオロフェニル	メトキシメチル	376
364	フェニル	メトキシメチル	340
365	4-クロロフェニル	メトキシメチル	374
366*	4-フルオロフェニル	2-メトキシエチル	372
367*	4-フルオロフェニル	シアノメチル	353

*: 1 塩酸塩

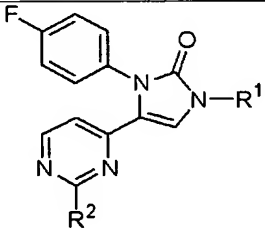
【0124】

実施例368～380

参考例5(4)の化合物を、実施例2または参考例1(6)と同様に反応し、

参考例 6 (2) と同様にしてメタクロロ過安息香酸で酸化し、続いて実施例 17 と同様にして対応アミンと反応させ、さらに必要に応じて実施例 80 と同様に *t*-ブトキシカルボニルを脱離させることで、表 4 4 および表 4 5 の化合物を得た。

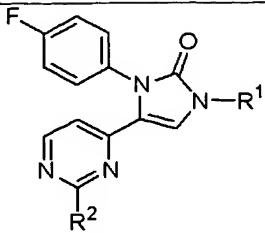
【表 4 4】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
368*	エチル	cis-4-ヒドロキシメチルシクロヘキシルアミノ	412
369*	エチル	trans-4-ヒドロキシメチルシクロヘキシルアミノ	412
370*	エチル	3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピルアミノ	386
371*	イソプロピル	cis-4-ヒドロキシメチルシクロヘキシルアミノ	426
372*	イソプロピル	trans-4-ヒドロキシメチルシクロヘキシルアミノ	426
373*	イソプロピル	3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピルアミノ	400

*: 1 塩酸塩

【0125】

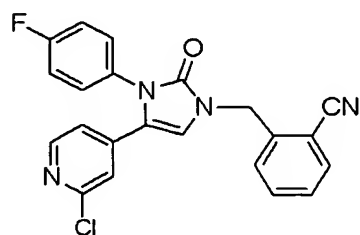
【表 4 5】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
374*	イソプロピル	(S)-2-ヒドロキシプロピルアミノ	372
375*	イソプロピル	(R)-2-ヒドロキシプロピルアミノ	372
376*	イソプロピル	1-ヒドロキシシクロヘキシルメチルアミノ	426
377**	イソプロピル	2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-1-メチルエチルアミノ	402
378**	イソプロピル	4-ピペリジル	397
379**	イソプロピル	(S)-1-(2-ピリジル)エチルアミノ	419
380*	イソプロピル	(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ	398

*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩

【0126】

参考例 1



(1) 2-クロロイソニコチン酸 2.2 g を THF 440 ml に懸濁し、窒素気

流下、 -70°C 以下に冷却し、 1.14 M メチルリチウムエーテル溶液 245 ml を滴下した。同温にて1時間攪拌後、1時間かけて 0°C まで昇温し、さらに同温にて1時間攪拌した。反応液に水 500 ml を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。活性炭を加え、ろ過後、減圧濃縮し、4-アセチル-2-クロロピリジン 19.5 g を無色結晶として得た。融点： 36°C 。

(2) (1)で得られた化合物 55.1 g 、ヒドロキシルアミン塩酸塩 49.2 g 、酢酸ナトリウム 58.1 g をエタノール 550 ml に懸濁し、1時間加熱還流した。室温まで放冷後、エタノールを減圧留去し、析出晶を濾取して水で洗浄した。 60°C にて一晩通風乾燥し、1-(2-クロロピリジン-4-イル)エタノン オキシム 55 g を無色結晶として得た。融点： 143°C 。

(3) (2)で得られた化合物 105 g とトシルクロリド 123 g を塩化メチレンに懸濁し、氷冷下にてトリエチルアミン 94 ml を滴下後、室温に昇温して4時間攪拌した。反応液に水 500 ml を加え、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた結晶を濾取してイソプロピルエーテルで洗浄し、1-(2-クロロピリジン-4-イル)エタノン オキシム トシレート 192 g を無色結晶として得た。融点： 153°C 。

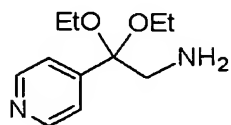
(4) 窒素気流下、室温にて無水エタノール 220 ml に金属ナトリウム 3.11 g を加え、攪拌溶解した。これを氷冷し、(3)で得られた化合物 40 g を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に無水エーテル 220 ml を加え、不溶物を除去した。ろ液に氷冷下にて 4 N 塩酸/ジオキサン溶液 62 ml を加えて15分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物を水に溶かし、炭酸カリウムを加えアルカリとした。これを酢酸エチルで数回抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物にヘキサン 100 ml を加え、赤色不溶物をろ過で除去した。ろ液を減圧濃縮し、再びヘキサンを加え、不溶物をセライトろ過で除去した。減圧濃縮し、真空ポンプで乾燥後、2-(2-クロロピリジン-4-イル)-2,2-ジエトキシエチルアミン 26.9 g を赤色油状物として得た。

(5) (4) で得られた化合物 20 g を THF 50 ml に溶かした溶液を水冷し、4-フルオロフェニルイソシアナート 11.2 g を滴下した。滴下後、反応液を減圧濃縮し、得られる残留物に濃塩酸 30 ml を加えて室温にて終夜攪拌した。水冷した 2N NaOH 水溶液 180 ml に反応液を加えて中和し、析出晶を濾取後、水およびエーテルで洗浄した。60℃にて通風乾燥し、5-(2-クロロピリジン-4-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-4-イミダゾリン-2-オン 22.3 g を無色結晶として得た。融点: 270℃。

(6) (5) で得られた化合物 10 g を DMF 50 ml に懸濁し、水冷下、63%水素化ナトリウム 1.46 g を加えた後、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を再び水冷し、2-シアノベンジルブロミド 7.44 g を加えた後、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を氷冷水 250 ml に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-シアノベンジル)-4-イミダゾリン-2-オン 11.4 g を無色結晶として得た。融点: 109℃。

【0127】

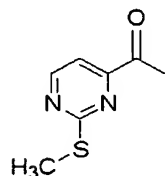
参考例 2



4-アセチルピリジン（市販品）を原料化合物として、参考例 1 (2) ~ (4) と同様の処理を行うことにより、2,2-ジエトキシ-2-ピリジン-4-イルエチルアミンを褐色油状物として得た。融点: 261℃（分解）。

【0128】

参考例 3



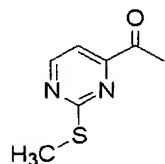
(1) 3, 3-ジメトキシ-2-ブタノン 100 g、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 99.2 g の混合物を、100℃で、42時間撹拌した。反応液を冷却後、減圧濃縮して1-ジメチルアミノ-4, 4-ジメトキシ-1-ペンテン-3-オン 141 g を得た。

(2) (1) で得られた化合物 141 g をメタノール 800 ml に溶解し、チオ尿素 114 g、28%ナトリウムメトキシド-メタノール 292 g を加えた後、70℃で3時間撹拌した。反応液を氷冷し、よう化メチル 215 g を滴下した後、室温で1時間撹拌した。反応液を濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄、乾燥、濃縮して4-(1, 1-ジメトキシエチル)-2-メチルスルファニルピリミジン 142 g を得た。

(3) (2) で得られた化合物 142 g をアセトン 570 ml に溶解し、氷冷下、6M塩酸 114 ml を加え、室温で3時間撹拌した。水 450 ml を加えた後、溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄、乾燥、濃縮して1-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル) エタノン 107 g を得た。

【0129】

参考例 4



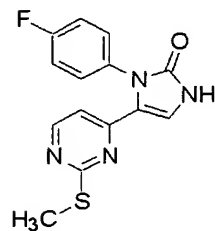
(1) 4-クロロ-2-メチルスルファニルピリミジン 16.4 g、トリブチル(1-エトキシビニル)スズ 38 g、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド 1.43 g、DMF 100 ml の混合物を 80℃で3時間撹拌した。反応液を冷却後、酢酸エチル 300 ml、フッ化カリウム 17.8 g を加え、室温で終夜撹拌した。セライトろ過した後、洗浄、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)により精製して、4-(1-エトキシビニル)-2-メチルスルファニルピリミジン 18.9 g を得た。

(2) (1) で得られた化合物 18.9 g をアセトン 200 ml に溶解し、4M塩酸 60 ml を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を飽和重曹水に加え、酢

酸エチルで抽出した。有機層を洗浄、乾燥、濃縮して、1-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)エタノン 15.9 gを得た。

【0130】

参考例 5



(1) 参考例 3(3)または参考例 4(2)で得られた化合物 17.6 g をメタノール 180 ml に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 14.5 g、酢酸ナトリウム 17.2 g を加え、30 分間加熱還流した。反応液を冷却後、溶媒を留去し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄、乾燥、濃縮後、析出する結晶をヘキサンでろ取し、1-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)エタノン オキシム 18.3 g を得た。融点: 150-152℃。

(2) (1) で得られた化合物 8.9 g を塩化メチレン 1200 ml に懸濁し、トリエチルアミン 81.2 ml、トシルクロリド 102 g を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を洗浄、乾燥、濃縮し、析出する結晶をジエチルエーテルでろ取して 1-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)エタノン オキシム トシレート 15.9 g を得た。融点: 141-142℃。

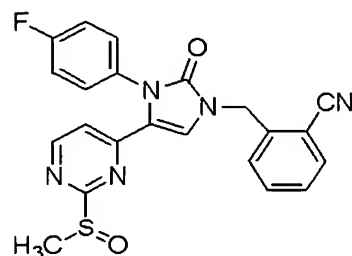
(3) 28% ナトリウムメトキシド-メタノール 12.9 g のメタノール 30 ml 溶液に、氷冷下、(2) で得られた化合物 15 g の THF 120 ml 溶液を滴下し、室温で終夜攪拌した。氷冷下、4 M 塩酸-ジオキサン溶液 100 ml を加えて、室温で 4 時間攪拌した後、反応液を濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液に加えてクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 15:1) により精製して 2,2-ジメトキシ-2-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)エチルアミン 8.14 g を得た。

(4) (3) で得られた化合物 8 g の THF 120 ml 溶液に、氷冷下、4-フルオロフェニルイソシアネート 4.78 g の THF 30 ml 溶液を滴下し、室

温で30分間攪拌した。氷冷下、濃塩酸120mlを加えた後、室温で終夜攪拌した。析出する結晶をろ取し、水、エーテルで洗浄後、乾燥して、1-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン7.35gを得た。融点: 260-261℃。

【0131】

参考例6

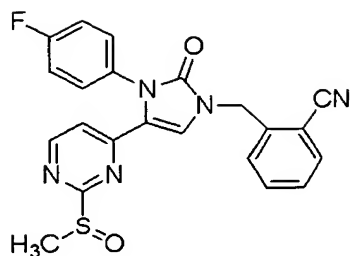


(1) 参考例5(4)で得られた化合物2.6gのDMF40ml溶液に、室温で、水素化ナトリウム327mgを加え、室温で30分間攪拌した。2-シアノベンジルブロミド1.77gを加え、室温で30分間攪拌した後、水素化ナトリウム33mg、2-シアノベンジルブロミド85mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄、乾燥、濃縮し、ジエチルエーテルより結晶化して1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン3.28gを得た。融点: 141-142℃。

(2) (1)で得られた化合物3.27gのクロロホルム溶液に、室温でメタクロロ過安息香酸2.03gを加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水酸化カルシウム1.16gを加えて室温で2時間攪拌した後、セライトろ過し、濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチルより結晶化して、1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メチルスルフィニルピリミジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン2.39gを得た。融点: 133-136℃。

【0132】

参考例7

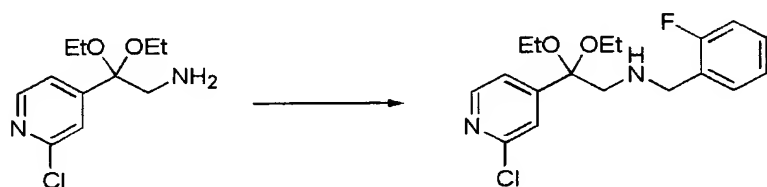


(1) 参考例 5 (4) で得られた化合物 1.47 g のメタノール 150 ml 溶液に、室温下、オキシソ 1.79 g の水 10 ml 溶液を滴下した。30 分後及び 2 時間後にオキシソ 299 mg の水 2 ml 溶液を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。不溶物をろ過した後、濃縮し、重曹水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を洗浄、乾燥、濃縮し、析出する結晶を酢酸エチル-エーテル (1:1) の混合溶媒でろ取して、1-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチルスルフィニルピリミジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン 1.03 g を得た。融点: 208-211°C (分解)。

(2) (1) で得られた化合物 930 mg を、前記参考例 6 (1) と同様に処理することにより、1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メチルスルフィニルピリミジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン 541 mg を得た。

【0133】

参考例 8

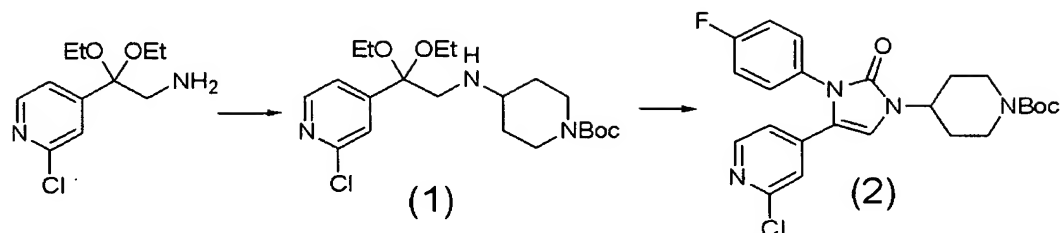


参考例 1 (4) で得られた化合物 1.0 g をメタノール 10 ml に溶かし、2-フルオロベンズアルデヒド 0.51 g を加え、室温にて 30 分間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム 155 mg を加え、さらに室温にて 1 時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) により精製し、標記化合物 1.45

g を油状物として得た。

【0134】

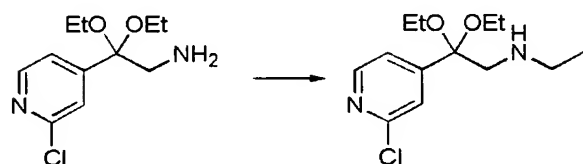
参考例 9



参考例 1 (4) で得られた化合物 5 g と対応原料化合物を参考例 8 と同様に処理することにより、化合物 (1) 8.47 g を得た。化合物 (1) 3 g を実施例 1 と同様に処理して環化し、続いて THF 20 ml に溶解し、Boc 2 O 1.1 g を加えて室温にて 30 分間攪拌した後、減圧濃縮し、ジイソプロピルエーテルを加えて濾取することにより、化合物 (2) 2.53 g を得た。

【0135】

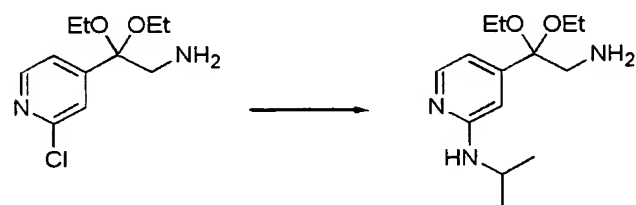
参考例 10



参考例 1 (4) で得られた化合物 3.8 g、ヨウ化エチル 1.7 ml、トリエチルアミン 3.0 ml の混合物を 50℃にて終夜攪拌した。2N NaOH 水溶液中で中和した後クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）により精製し、標記化合物 1.9 g を油状物として得た。

【0136】

参考例 11

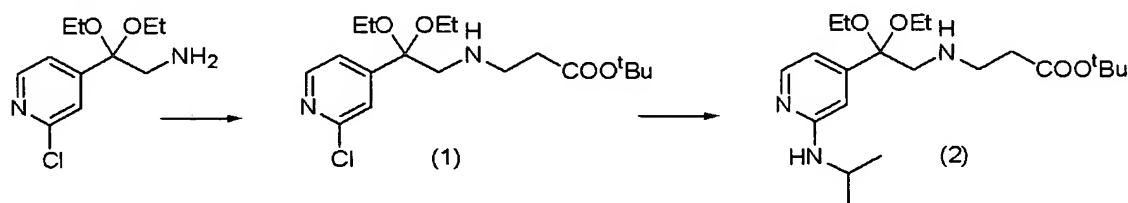


参考例 1 (4) で得られた化合物 5.0 g、イソプロピルアミン 35 ml、酢

酸パラジウム 458 mg、2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル 1.28 g、ナトリウム t-ブトキシド 3.0 g をトルエン 75 ml に懸濁し、窒素気流下、70℃にて8時間加熱撈拌した。減圧濃縮後、残留物に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 10:1) により精製し、標記化合物 4.3 g を油状物として得た。

【0137】

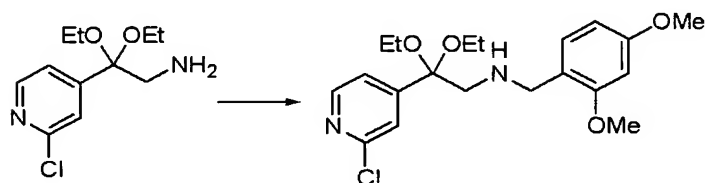
参考例 12



参考例 1 (4) で得られた化合物 2.0 g、アクリル酸 t-ブチル 0.82 ml、THF 10 ml の混合物を加熱還流下、4日間撈拌した。反応液を減圧濃縮することにより化合物 (1) 3.1 g を油状物として得た。次いで化合物 (1) と対応原料化合物を実施例 4 と同様に処理することにより化合物 (2) 2.12 g を油状物として得た。

【0138】

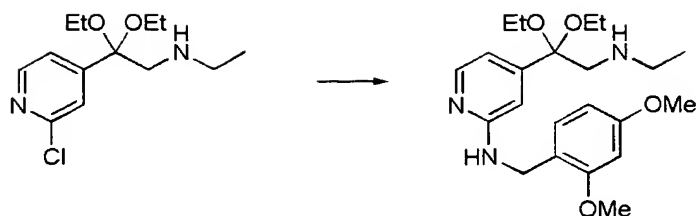
参考例 13



参考例 1 (4) で得られた化合物 5.0 g を参考例 8 と同様に 2, 4-ジメトキシベンズアルデヒドと反応させることにより、標記化合物 6.4 g を得た。

【0139】

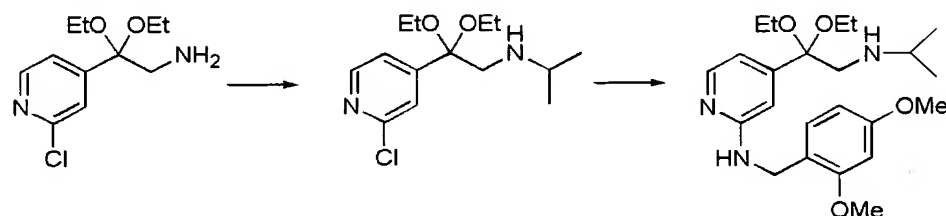
参考例 14



参考例 10 の化合物 1. 39 g を参考例 11 と同様にして 2, 4-ジメトキシベンジルアミンと反応させることで、標記化合物 1. 58 g を得た。

【0140】

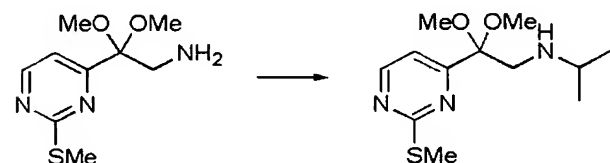
参考例 15



参考例 1 (4) の化合物 10. 0 g を参考例 8 と同様にして対応原料化合物と反応させ、次いで参考例 11 と同様にして 2, 4-ジメトキシベンジルアミンと反応させることで、標記化合物 9. 75 g を得た。

【0141】

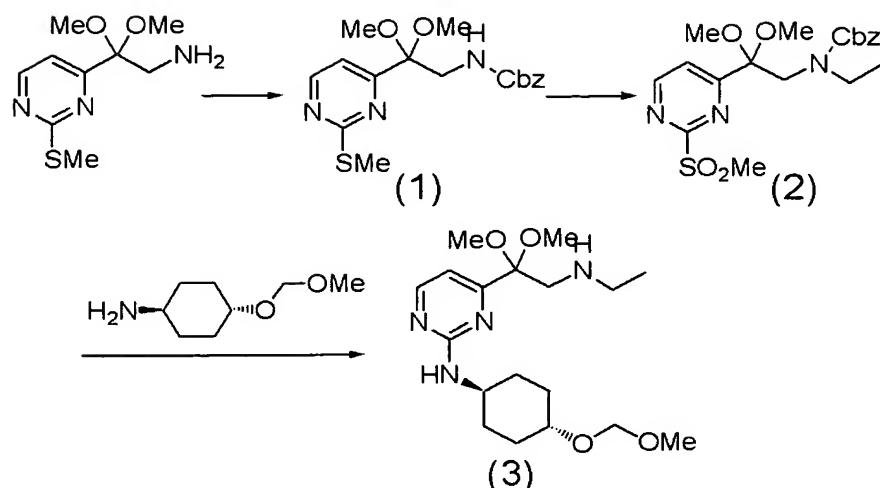
参考例 16



参考例 5 (3) の化合物 26. 8 g と対応原料化合物を参考例 8 と同様に処理することにより標記化合物 30. 8 g を得た。

【0142】

参考例 17



(1) 参考例 5 (3) の化合物 3. 0 g を塩化メチレン 30 ml に溶解し、トリエチルアミン 3. 65 ml を加え、氷冷下、ベンジルオキシカルボニルクロリド 3. 35 g を滴下し、室温にて終夜攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、化合物 (1) 2. 23 g を無色結晶として得た。

MS 364 ($[M+H]^+$)

(2) 化合物 (1) 4. 2 g を DMF 17 ml に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム 528 mg を加えた後、室温にて 1 時間攪拌した。再び反応液を氷冷し、ヨウ化エチル 1. 39 ml を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をクロロホルム 50 ml に溶かし、室温にて *m*-クロロ過安息香酸 6. 26 g を加え、同温にて 30 分間攪拌した。反応液に水酸化カルシウム 2. 58 g を加えて攪拌後、不溶物をろ過で除去した。ろ液を減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、化合物 (2) 4. 55 g を無色油状物として得た。

MS 423 ($[M+H]^+$)

(3) 化合物 (2) 2. 19 g をジオキサン 30 ml に溶かし、trans-4-(メトキシメトキシ)シクロヘキシルアミン 1. 65 g と *N,N'*-ジイソプロピルエチルアミン 1. 08 ml を加え、100℃にて 14 時間攪拌した。反応液に水

を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、褐色油状物 2.0 g を得た。これをメタノール 40 ml に溶かし、10%パラジウム-炭素 1 g を加え、水素気圧下（2.7 気圧）、2 時間接触還元を行った。パラジウムをろ過で除去し、減圧濃縮後、残留物を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物（3）1.04 g を褐色油状物として得た。

MS 369 ($[M+H]^+$)

【0143】

【発明の効果】

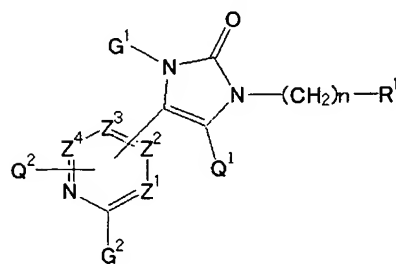
本発明によって、優れた p38MAPキナーゼ阻害作用を有し、医薬として有用な新規 4-イミダゾリン-2-オン誘導体を提供することができる。

【書類名】 要約書

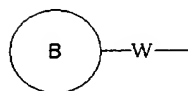
【要約】

【課題】 優れた p38MAPキナーゼ阻害作用を有し、医薬として有用な、新規な化合物を提供すること。

【解決手段】 式 [I]



(式中、G¹ は、ハロゲン原子もしくはアルコキシで置換されてもよいアルキル、または式：



で表される基を表す。

環Bは、置換されてもよいベンゼン環等を表し、Wは、単結合、または1もしくは2個のアルキルで置換されてもよいC₁～C₄アルキレンを表す。

Q¹およびQ²は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子またはアルキルを表す。

nは、0、1、2、3または4を表す。

R¹は、水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいフェニル等を表す。

Z¹、Z²、Z³およびZ⁴は、同一または異なって、CHまたはNを表す(ただし、Z¹、Z²、Z³およびZ⁴のうち3つ以上がNになることはない)。

G²は、水素原子、-NR³R⁴、-OR⁵等を表す。

R³～R⁸は、互いに独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル等を表す。)

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 2 - 2 6 3 6 8 0
受付番号	5 0 2 0 1 3 5 1 2 4 4
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 4 年 9 月 1 9 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成14年 9月10日
-------	-------------

次頁無



特願 2 0 0 2 - 2 6 3 6 8 0

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 2 9 5 6]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 9 月 2 0 日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 2 番 1 0 号
氏 名	田辺製薬株式会社